

SIMULERING AV NJURFUNKTIONEN OCH KROPPENS  
CIRKULATIONSSYSTEMS LÅNGTIDSREGLERING

Bearbetad av: Christer Henmark, LTH-elektro/*Christer Henmark*

Tommy Skoog, LTH-teknisk fysik/*Tommy Skoog*

Kontrollerad  
och godkänd av: TCSF Göran Lindgren/*Göran Lindgren*

## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sida

KAP I	INLEDNING	3
KAP II	SIMULERING AV NJURFUNKTIONEN VID BLODTRYCKSVARIATIONER, KORTTIDSREGLERANDE MODELL	6
	1. Inledning	6
	2. Den fysiologiska bakgrunden	8
	2.1 Njuren	8
	2.2 Nefronet	8
	3. Det renala blodflödets och den glomerulära filtrationshastighetens reglering	14
	4. Modellens matematiska uppbyggnad	15
	4.1 Approximationer	15
	4.2 Compartmentmodellen	15
	4.3 Ekvationsunderlag	18
	4.4 Ekvationsöversikt	25
	4.5 Konstanter samt normalvärden för vissa variabler	28
	5. Modellens anpassning till analog simulering	39
	6. Simuleringsresultat	40
	6.1 Utförande	40
	6.2 Systemets uppförande	40
	6.3 Resultatets överensstämmelse med professor Guytons simulering	40
	7. Simulering enligt professor Guytons kopplings-schema.	41
	Förteckning över figurer	42
	Förteckning över bilagor	43
	Bilagor: 1 t.o.m. 13	44
	Förteckning över referenser	71
KAP III	UTVIDGAD KORTTIDSREGLERANDE MODELL	
	1. Inledning	72
	2. Uppdelning av njurkanalen i funktionella enheter	73
	3. Modellens matematiska uppbyggnad	76
	3.1 Ekvationshärledning	76
	3.2 Ekvationsöversikt	80
	4. Bestämning av koncentrationer, flöden och konstanter	84
	4.1 Ämnesuppdelning	86
	4.2 Förenklingar av funktionen	86
	4.3 Bestämning av i ekvationerna ingående konstanter.	87
	5. Arbetsgång och simuleringsmetodik	88
	6. Det digitala programmet	90
	7. Simuleringsresultat	91
	Förteckning över bilagor	93
	Bilagor: 1 t.o.m. 8	94
	Förteckning över referenser	108



	Sida
KAP IV SIMULERING AV KROPPENS CIRKULATIONSSYSTEM, LÅNG- TIDSREGLERANDE MODELL	
1. Inledning	109
2. Medicinsk presentation av den använda modellen	110
3. Den till analog simulering anpassade modellen	125
4. Simulerade avvikelser från normalfallet	127
5. Tolkning av tabeller och kurvor	129
6. Simuleringsresultat	131
7. Simulering med hjälp av digitalmaskin	141
8. Simuleringsresultat	143
Förteckning över bilagor	144
Bilagor	145
Diagram	181
Tabeller	263
Förteckning över referenser	294
KAP V SIMULERINGSTEKNIK	284 ?
APPENDIX DEN DIGITALA PROGRAMMERINGEN	286
1. Inledning med referenser	286
2. Orientering om simuleringsprogrammet MIMIC	287
3. Plotrutinen AJAX	289

## KAP I FÖLEDNING

Den primära avsikten med detta vårt examensarbete har varit, att ge oss själva och den eventuella läsaren några inblickar i de speciella förhållanden, som möter den, som avser att simulera ett biologiskt eller fysiologiskt förlopp. Vi vill ge en uppfattning om möjligheterna att matematiskt ange processförloppen. I arbetet har vi också velat ge vår syn på för- och nackdelar av simulering med hjälp av analogi- respektive digitalkalkylator av dessa speciella förlopp. Vidare ingår också kvalitativa och kvantitativa aspekter på några simuleringar av fysiologiska funktioner. Under arbetets gång har vi också blivit starkt medvetna om det problem som består i tvärvetenskapliga kommunikationssvårigheter.

Vi har undersökt två olika fysiologiska system. Det första är korttidsregleringen av njurfunktionen och det andra är långtidsregleringen av kroppens cirkulationssystem.

Undersökningen av det första systemet inleddes med simulering enligt den i ref. 1, kap 3 angivna modellen, varvid vi endast försökte reproducera tidigare erhållna resultat. Vi fann, att modellen som väntat kvalitativt men ej kvantitativt fullgott åskådliggjorde den egenkap hos njuren, som innebär, att produktionen av primärurin är relativt konstant trots relativt stora variationer i blodtrycket. Denna starkt förenklade modell löser fem differentialekvationer av första graden och innehåller fem olineariteter i form av multiplikationskopplingar. Simuleringen av denna modell gjordes med hjälp av analogmaskin. Analogmaskinuppkopplingen innehåller 31 förstärkare.

För att förbättra de kvantitativa resultaten samt även på andra sätt närma sig den fysiologiska verkligheten utvecklades en ny matematisk modell med utgångspunkt från den tidigare. Denna nya modell löser tolv differentialekvationer av första graden och innehåller tolv olineariteter i form av multiplikationskopplingar. Simuleringen av denna modell gjordes med hjälp av digitalmaskin.



I det andra systemet vill vi studera hjärt- och njurfunktionens samt vätsketillförselns inverkan på kroppens cirkulationssystem. I systemet ingår ett flertal fysiologiska parametrar om vilka dagens medicinska vetenskap kvantitativt vet ganska lite. Förutom undersökningar med avseende på variationer hos hjärt- och njurfunktionerna och vätsketillförseln studerades därför systemets uppförande vid kraftiga variationer hos de nämnda, relativt okända parametrarna. Systemet löser en differentialekvation av första graden och innehåller följande olineariteter: nio funktionsgivare, fyra multiplikationskopplingar. Systemet simulerades både med hjälp av analogi- och digitalkalkylator. Analogimaskinuppkopplingen innehåller 57 förstärkare. Resultatet visar, hur funktion hos organen i kroppens cirkulationssystem ändras beroende på de ovan nämnda faktorerna. Försöken visar i allmänhet god överenskommelse med den fysiologiska verkligheten, i den mån man känner den.

Slutligen ägnas några sidor åt aspekter på lämplig teknik vid simulering av kontinuerliga dynamiska system.

Examensarbetet har utförts vid Simulatorcentralen, SAAB AKTIEBOLAG, Linköping under tre intressanta och givande höstmånader 1968. Vi vill tacka företaget för att vi fått möjligheten att utföra vårt arbete med så gynnsamma och generösa förutsättningar. Vi vill dessutom rikta ett speciellt tack till de modiga män som påtagit sig ansvaret att ge oss handledning: i tekniska frågor civilingenjörerna Göran Lindgren, TCSP och Alan McLean, TCSA, Saab, i medicinska spörsmål docenterna Nils-Holger Areskog och Pär Erlanson, Klinisk fysiologi respektive Njurkliniken, Regionssjukhuset, Linköping samt beträffande kompletterande upplysningar om källmaterialet professor Arthur C. Guyton, M.P., University of Mississippi, USA.

## KAP II - SIMULERINGAR AV NJURFUNKTIONEN VID BLODTRYCKSVARIATIONER, KORTTIDSREGLERANDE MODELL

### 1. Inledning

Till grund för denna simulering ligger en artikel "Theory for Renal Autoregulation by Feedback at the Juxtaglomerular Apparatus" av A.C. Guyton, J.B. Langston och G. Navar, publicerad i Circulations Research, Vol. XIV och XV, augusti 1964, ref. 1., bil. 1.

I inledningen till denna artikel diskuteras olika mekanismer som skulle kunna medföra autoreglering av blodflödet till njuren.

Fem olika återkopplingsmöjligheter, vilka alla skulle kunna styra blodflödet, jämfördes ingående, se ref. 1, sid 45.

Möjliga återkopplingsmekanismer:

- a. natriumkoncentrationen i njurkanalen
- b. trycket i njurkanalen
- c. koncentrationen av sulfatjoner i en viss punkt i njurkanalen
- d. det osmotiska trycket i en viss punkt i njurkanalen
- e. urinämneskoncentrationen i en viss punkt i njurkanalen

Med "njurkanalen" förstås det tubulära systemet från glomerulus t.o.m. samlingsröret, se fig. 4 sid 12.

De olika återkopplingstypernas förmodade påverkan av njurfunktionen under varierande fysiologiska förhållanden jämfördes sedan med tillgängliga experimentella uppgifter.

Man kom till resultatet att alla fem möjligheterna skulle kunna förorsaka autoreglering, men att samtliga alternativ utom d. dessutom hade en inverkan på njuren, som stred mot tidigare erfarenhet. Teorin om den osmotiska återkopplingen har bara existerat en kort tid, och det finns därför ej så mycket experimentella data, att den kan anses vara helt säker.

I den nämnda artikeln har väsentliga uppgifter för vår simulering hämtats. Dock har inte alla normalvärden på konstanter och parametrar varit tillgängliga, utan har beräknats ur vissa i kopplingsschemat uppgivna potentiometervärden samt hämtats ur medicinsk litteratur, främst "Textbook of Medical Physiology" third edition av A.C. Guyton (ref. 2). Från denna bok har även de flesta andra medicinska uppgifterna om njuren hämtats.

De ekvationer som använts har föreslagits av Guyton. De är, sånär som på den ekvation, som bestämmer den kontrollerande återkopplingen, uppbyggda på sedan länge kända och vedertagna fysiologiska samband.

För vårt arbete har vi konstruerat ett eget analogt kopplingsschema. Anledningen till att vi inte direkt använder schemat i ref. 1 (bil.1 sid 48) är, att vi vill beräkna de ingående konstanternas verkliga värden. Dessutom föreligger i detta schema viss oklarhet i fråga om konstantindicerings och teckenkonventioner, jämte användning av för små potentiometervärden i samband med för stora förstärkaringångar. Ett onödigt bruk av seriekopplade potentiometrar förekommer också.

Systemet har först fått genomgå en analog simulering men har sedan även körts i digitalmaskin, vilket givit en god jämförelse av de olika arbetssätt, som analog och digital behandling medför.

Den digitala behandlingen har ej direkt omfattat det analogt behandlade systemet, utan ett något utvidgat.

## 2. Den fysiologiska bakgrunden

2.1 Njuren, renis, är om man tar hänsyn till dess vikt kroppens kraftigast genomblödda organ. Genom njurarna, som tillsammans väger 300 gram, flyter per minut 1,2 l blod, vilket är ca en fjärdedel av den totala hjärtminutsvolymen.

Njuren har två huvudfunktioner:

- a. Den avskiljer en stor del av kroppens förbränningsprodukter.
- b. Den kontrollerar koncentrationen av de flesta beståndsdelarna i kroppsvätskorna.

Makroskopiskt sett består njuren av två skiljaktigt färgade substanser: barken (cortex) och märgen (medulla), fig. 1 och 2. Mikroskopiskt sett finns i dessa båda delar ca 1 miljon nefroner, fig. 3, vilka var och en är urinbildande enheter. Då de olika nefronerna är tämligen oberoende av varandra och har ett likartat funktionssätt, diskuteras urinbildningen endast för ett nefron. Detta enda nefron får representera båda njurarna. In- och utflöden i det betraktade nefronet är alltså summan av in- och utflöden i alla de övriga nefronerna.

## 2.2 Nefronet

Namnen på nefronets olika delar och dess konfiguration ges i fig.4 sid 12. Nefronets funktion är i korthet följande:

Blodet, som kommer till njuren, strömmar in genom afferenta arteriolen och passerar glomerulus. I glomerulus sker en filtration av blodet. Filtrationen uppkommer genom att blodet har ett visst övertryck, då det strömmar genom glomeruluskapillärerna.

Filtrationshastigheten är direkt proportionell mot filtrationstrycket. Filtratet går vidare till proximala tubulus, medan blodet försvinner ur glomerulus via efferenta arteriolen.

Från filtratet i proximala tubulus återresorberas vissa ämnen till den omgivande barken. Dessa ämnen är bl.a. glykos, aminosyror och proteiner, vilka absorberas praktiskt taget helt och hållet, samt  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$  och uratjoner, vilka absorberas till 80%.

4

Återresorptionen av ämnen till cortex och medulla, varifrån ämnena går vidare till blodet, är identisk med substanstransport genom vilket som helst annat membran i kroppen. Det förekommer två slags transporter, aktiv och passiv transport. Den aktiva transporten är ej helt känd, men anses ombesörjas av speciella bärarämnen, som kan arbeta mot kemiska och elektriska gradienter.

Återresorptionen och den i viss mån förekommande sekretionen är högst olika för njurkanalens olika delar. Detta medför, att det osmotiska trycket där uppvisar stora variationer.

I fig. 5 sid.13 ges en schematisk sammanfattning av aktiv och passiv transport i olika delar av nefronet.

Efter proximala tubulus kommer filtratet till Henles slinga, där det sker en viss återresorption av vatten samt en ökning av filtratkoncentrationen mot slingans spets. Ökningen åstadkommes av en "countercurrent-mekanism". Denna mekanism fungerar så, att i slingans nedstigande del secernerar  $\text{Na}^+$  och återresorberas vatten, medan ur den uppåtstigande delen, impermeabel för vatten, återresorberas  $\text{Na}^+$ , vilket därefter delvis secernerar in i nedstigande delen. Detta kretslopp gör att koncentrationen blir högst just vid spetsen. Se fig. 6 sid 12.

I distala tubulus sker främst en återresorption av vatten. Denna process kontrolleras av antidiuretiskt hormon, ADH, som verkar från Henles slinga och under hela resten av njurkanalen.  $\text{Na}^+$ -koncentrationen i nämnda delar kontrolleras på samma sätt av ett hormon, aldosteron.

Det ställe, där distala tubulus återvänder till och kommer i kontakt med afferent arteriole, kallas den juxta-glomerulära apparaten, se fig. 4. Man antar, att detta är återkopplingspunkten från filtratet till det renala blodflödet, vilket faktum utnyttjats i simuleringarna. Som stöd för detta antagande anföres, att distala tubulus epitelceller har ett speciellt utseende, där distala tubulus kommer i kontakt med afferent arteriole, se fig. 7. Cellstrukturen medger en intim kontakt mellan distala tubulus och afferent arteriol. Kontaktpunkten kallas macula densa.

I samlingsröret sker ett utbyte av  $\text{Na}^+$  mot bl.a.  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$  och  $\text{NH}_3$  samt en ytterligare återresorption av vatten.

Vissa uppgifter om urinproduktionens fysiologi har hämtats ur ref. 4.

Fig. 1. Rekonstruktion av cortex renis i dorsala hälften av vänstra njuren på vuxen. (Anatomiska samlingen, Basel). Naturlig storlek.

Fig. 2. Rekonstruktion av märgsubstansen (njurpyramiderna) i motsvarande njure. (Anatomiska samlingen, Basel. Jfr fig. 1.) Naturlig storlek. Diskontinuitet i märgsubstansen i motsats till kontinuitet i barken. Ur ref. 4

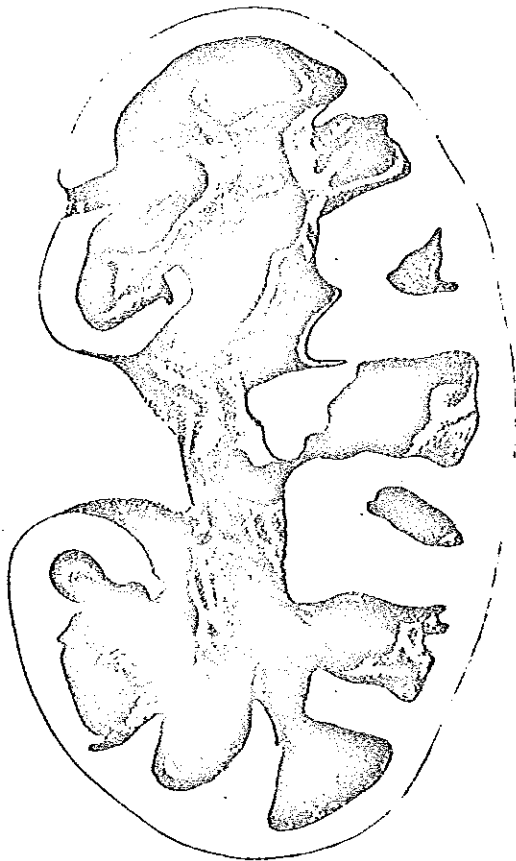


fig. 1.

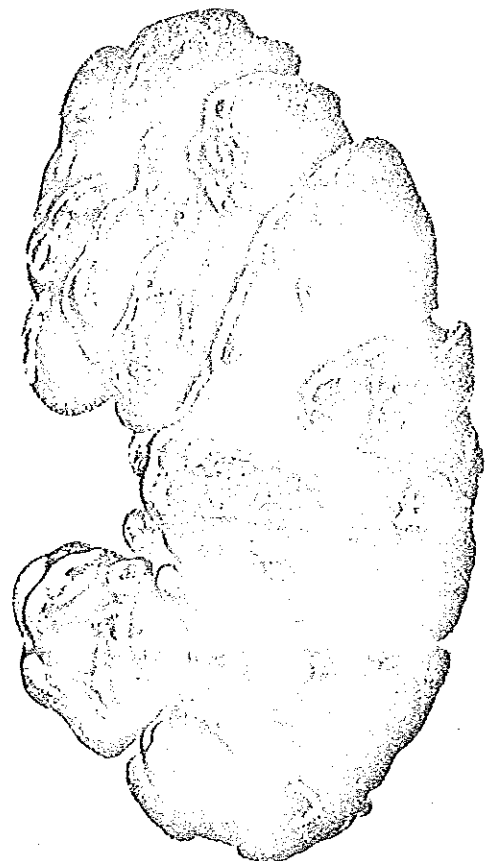


fig. 2.

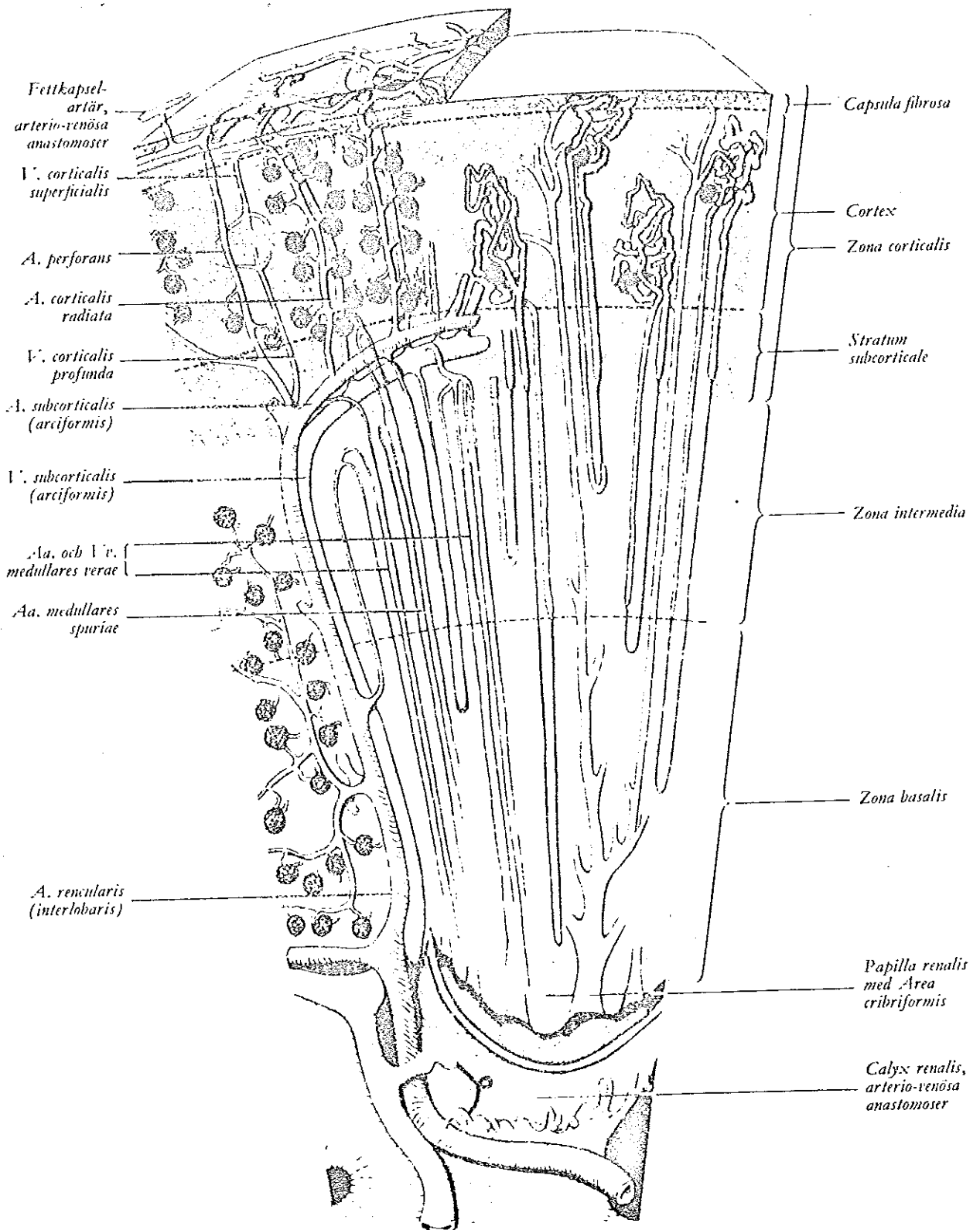


Fig. 3.

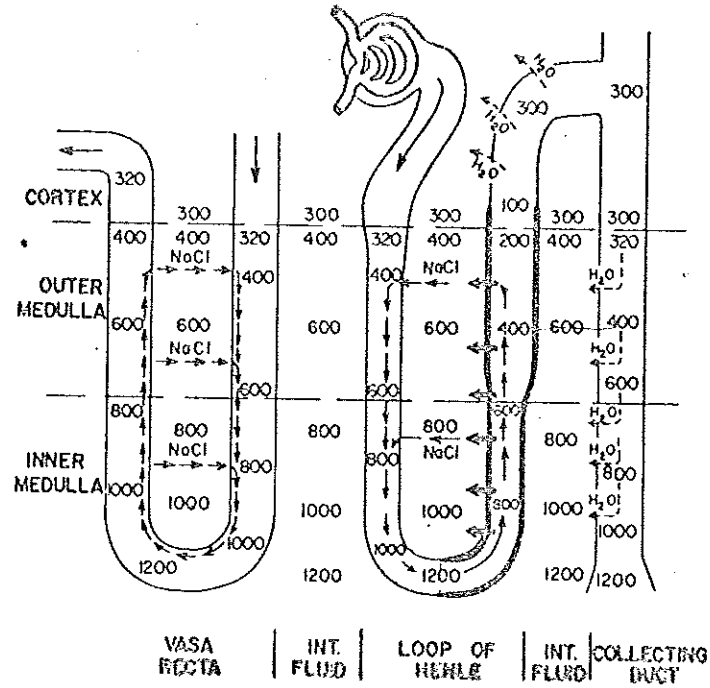


FIGURE 6 The "counter-current" mechanism for concentrating the urine.  
Ur ref 2

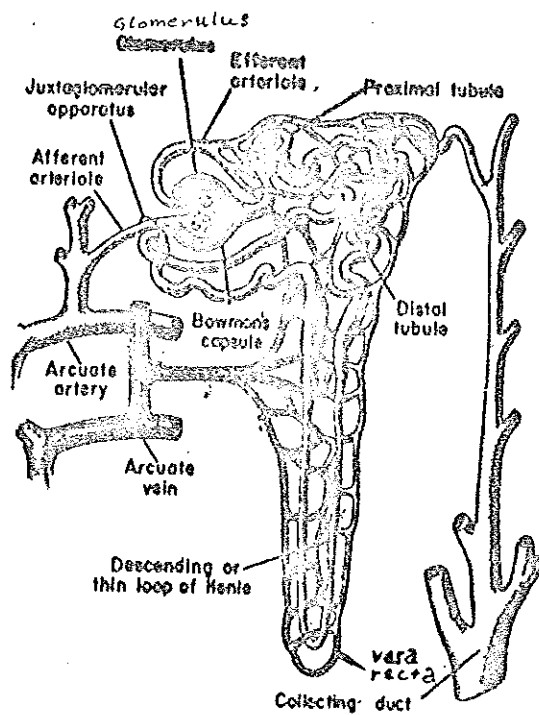


FIGURE 4. The nephron. (Redrawn from Smith: The Kidney. Oxford University Press)

Ur ref. 2



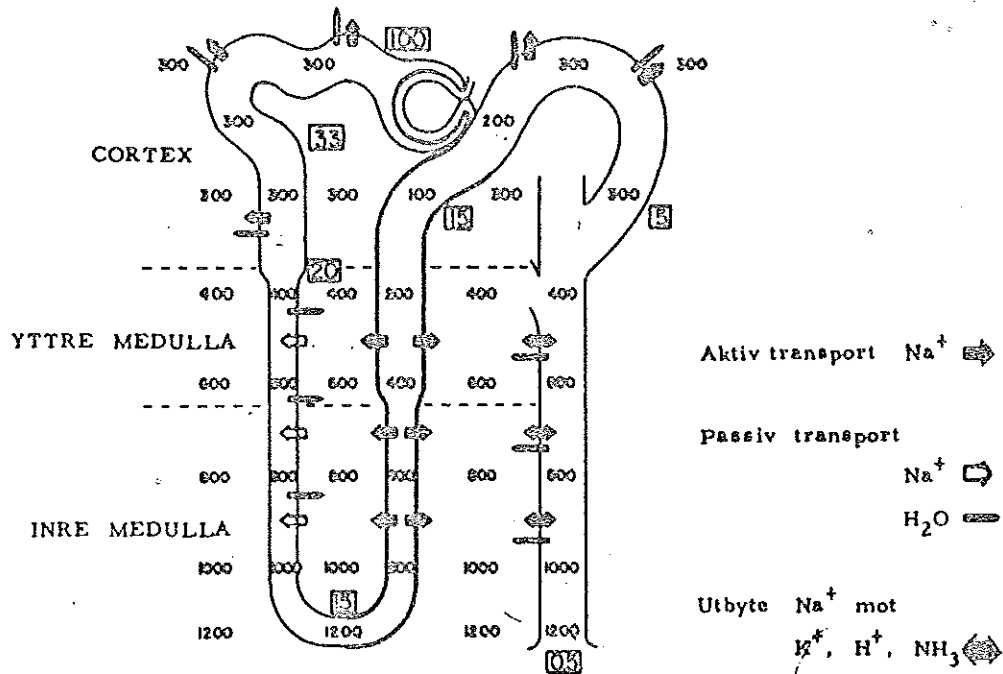


Fig. 5. Schematisk sammanfattning av aktiv och passiv transport i olika delar av nefronet. Siffrorna anger koncentration i mOsm/l. Inrutade siffror anger procentuell del av glomerulus filtratet som på olika nivå fixas kvar i tubulus. (Från Pitts, 1963). Ur ref. 3

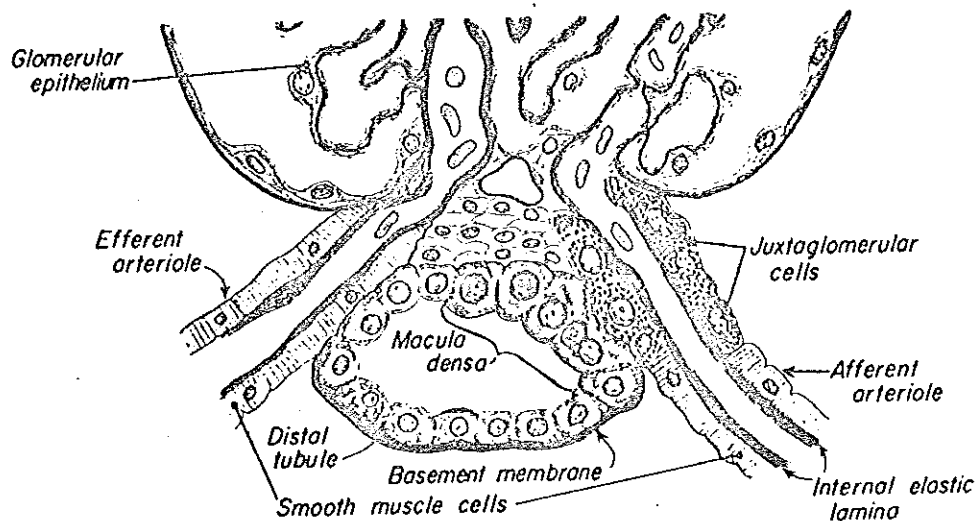


FIGURE 7 Structure of the juxtaglomerular apparatus, illustrating its possible feedback role in the control of nephron function.

Ur ref. 2

3. Det renala blodflödets (RBF) och glomerulära filtrationshastighetens (GFR) reglering.

Artärtrycket ( $P_A$ ) kan variera från 70 mm Hg till värden över 200mm Hg, varvid RBF och GFR endast förändras ett par procent. Det föreligger här alltså ej några lineära relationer mellan blodtryck å ena sidan och njurgenomblödning och filtrationshastighet å den andra. Denna effekt beror på den tidigare omtalade autoregleringen.

Feedbackmekanismen antas fungera enligt följande. Det osmotiska trycket i det tubulära flödet vid macula densa kontrollerar radien hos afferent arteriole. Om osmolariteten p.g.a. för snabb filtrationshastighet sjunker under det normala, påverkar den sålunda utspädda vätskan (vattnet hinner ej återresorberas) afferent arteriole så, att radien minskar. Detta minskar i sin tur RBF och GFR till normala värden. För fallet med för låg GFR gäller omvänt resonemang. Denna autoreglering finns i varje nefron.

#### 4. Modellens matematiska uppbyggnad

De enligt professor Guyton kända och beprövade ekvationerna har använts för modellens uppbyggnad, se bil 1.

Dessutom har vi för tydlighetens skull genomfört ett compartmentresonemang, som direkt bygger på ekvationerna och vari dessa får en klarare fysikalisk mening.

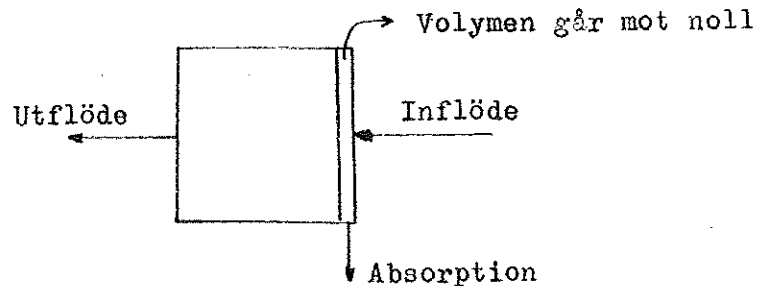
För variabel- och parameterförkortningar se bil 2.

##### 4.1 Approximationer

Förhållandena fram till återkopplingspunkten har inte differentierats, utan njurkanalen har betraktats som en homogen del med ett inom delen oföränderligt funktionssätt. Osmolaliteten i medulla har satts konstant och dessutom lika i hela medulla.

##### 4.2 Compartmentmodellen

Värdena för koncentrationer och flöde efter varje kompartment har fått ange förhållandena inuti densamma. Absorption av ämnen har tänkts ske vid ingången till varje compartment enligt följande figur



Koncentrationen inuti varje compartment är homogen. Koncentrationsförändringarna för de olika ämnena erhålles genom att betrakta ut- och inflöden i de olika compartments. Compartmentmodell i fig. 8 sid 17.

För att exemplifiera modellens funktion ges här ett exempel på hur Na-transporten tänkes ske.

I compartment för glomerulus sker bara en filtration av blodet. Koncentrationen ändras inte, men flödet minskar.

Betrakta compartment för macula densa. Med det ingående glomerulusflödet transporteras per tidsenhet en viss mängd Na, flödet multiplicerat med koncentrationen ( $GFR \cdot O_{Na_B}$ ). Ut ur glomerulus transporteras

Na på två sätt. Dels absorberas en del till medulla, dels går en del vidare i njurkanalen till nästa compartment.

Absorptionen är en aktiv transport och anges med flödet  $F_2$  multiplicerat med Na-koncentrationen i macula densa ( $F_2 \cdot O_{Na_M}$ ).

Transporten till nästa compartment är flödet multiplicerat med Na-koncentrationen i macula densa ( $F_{W_M} \cdot O_{Na_M}$ ).

Ett uttryck för den per tidsenhet tillförda Na-mängden i macula densa är volymen av compartment multiplicerat med koncentrationsförhöjningen

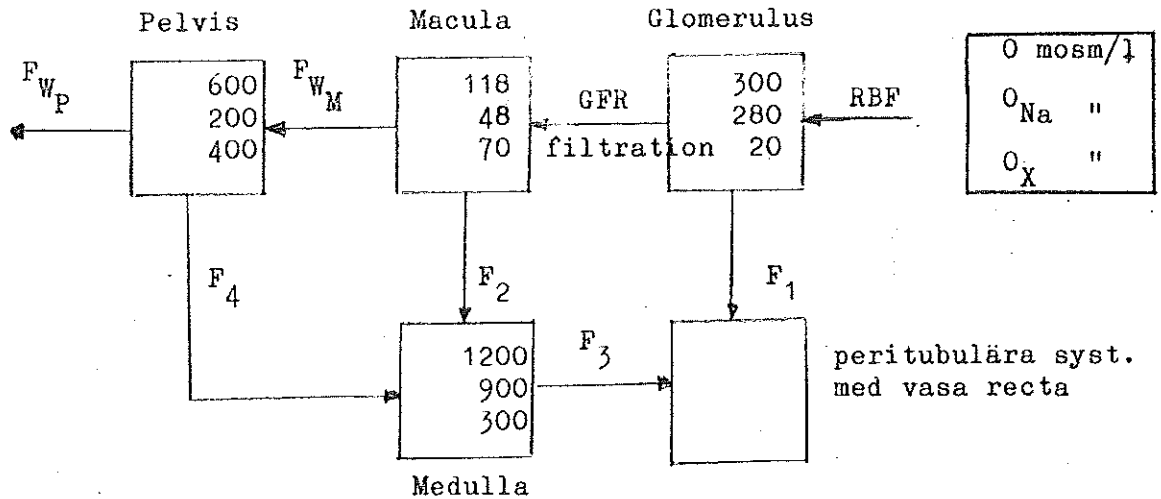
$$\left( \frac{1}{k_7} \cdot \frac{d}{dt} O_{Na_M} \right).$$

Ur ovanstående erhålles då ekvationen

$$\frac{1}{k_7} \frac{d}{dt} O_{Na_M} = GFR \cdot O_{Na_B} - F_2 O_{Na_M} - F_{W_M} \cdot O_{Na_M}$$

Detta förfarande är genomgående vid uppsättning av alla differentialekvationerna.

Compartmentmodell



O = Totalkoncentration mosm/l. (osmolalitet)

$F_1$  = Filtrerat blodflöde

$F_2$  = Återresorption från tubuli

$F_3$  = Absorption från medullan till filtrerat blod

$F_4$  = Återresorption från pelvis

Siffrorna i de olika compartments avser total- och ämneskoncentrationer. Se compartment längst till höger

RBF = 1200 ml/min

GFR = 125 ml/min

$F_{WM}$  = 12 ml/min

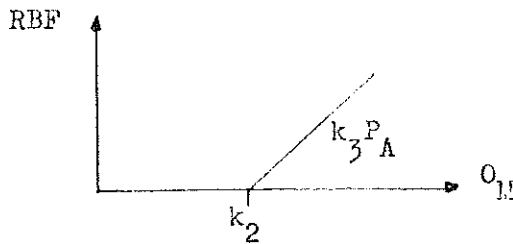
$F_{WP}$  = 1 ml/min

Fig. 8

4.3 Ekvationsunderlag

Ekv. 1

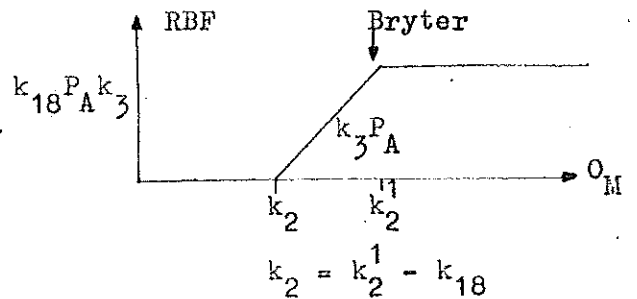
Postulat: RBF kontrolleras av osmolaliteten i det tubulära flödet ( $O_M$ ) vid macula densa. RBF är direkt proportionell mot  $O_M$  och artärtrycket  $P_A$ .



Ekvation:

$$RBF = P_A \cdot k_3 (O_M - k_2) \quad (1')$$

Guyton inför en modifiering av denna ekvation, vilket innebär att, då  $O_M$  uppnått ett visst värde, stiger RBF ej ytterligare.



Ekvation:

$$\begin{cases} RBF = P_A \cdot k_3 (k_{18} - q_1) \\ q_1 = k_2^1 - O_M \text{ om } k_2^1 - O_M \geq 0 \\ q_1 = 0 \text{ om } k_2^1 - O_M < 0 \end{cases} \quad (1)$$

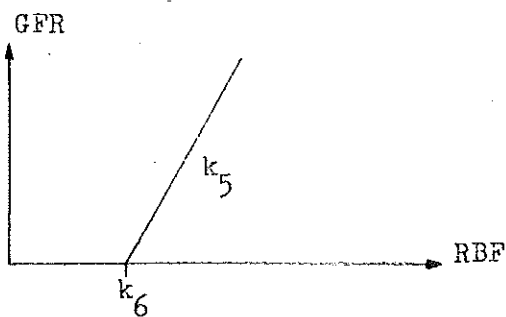
Ekv. 2

Antaganden:

Postglomerulära resistansen är konstant.

GFR blir noll när glomerulära trycket faller under ett kritiskt värde.

GFR proportionell mot det glomerulära trycket över detta kritiska värde.



Ekvation:

$$GFR = k_5 (RBF - k_6)$$

(2)

Ekv. 3

Compartment modellen:

$$\frac{1}{k_7} \frac{d}{dt} O_{Na_M} = \text{mängd tillfört Na i macula per tidsenhet.}$$

Ur flöden och koncentrationer erhålles även

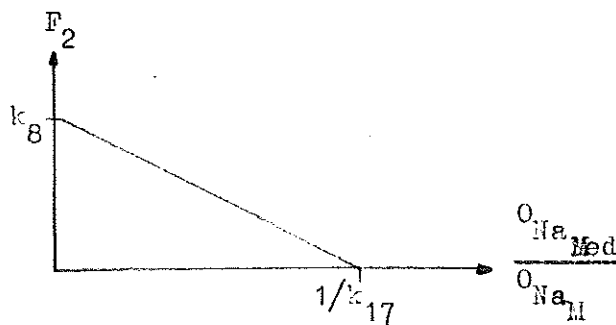
$$\text{GFR} \cdot O_{Na_B} - F_{W_M} O_{Na_M} - F_2 O_{Na_M}$$

glomerulärt flöde      macula-flöde      aktiv transport.

För  $k_{17}$  och  $k_8$  gäller:

$k_{17}$  är inverterade värdet av det antal ggr Na kan koncentreras, när det absorberas från Henles slinga till medullan,  $k_8$  är det maximala  $F_2$ -flödet.

Linjärt samband antages.



$$F_2 = k_8 \left( 1 - \frac{O_{Na_{Med}}}{O_{Na_M}} \cdot k_{17} \right)$$

Följande ekvation erhålles:

$$\frac{1}{k_7} \frac{d}{dt} O_{Na_M} = \text{GFR} \cdot O_{Na_B} - F_{W_M} O_{Na_M} - k_8 \left( 1 - k_{17} \frac{O_{Na_{Med}}}{O_{Na_M}} \right) O_{Na_M}$$

$$\frac{d}{dt} O_{Na_M} = k_7 \left[ \text{GFR} \cdot O_{Na_B} - F_{W_M} O_{Na_M} - k_8 \left( O_{Na_M} - k_{17} O_{Na_{Med}} \right) \right] \quad (3)$$



Ekv. 4

Compartmentmodellen:

Analogt med ekvation 3, utom att absorptionshastigheten ( $k_9 O_{X_M}$ ) antas proportionell mot koncentrationen.

(Ej aktiv transport).

$\frac{1}{k_7} \frac{dO_{X_M}}{dt} =$  mängd tillförda långsamt resorberbara ämnen per tidsenhet.

Flöden och koncentrationer:

$$\text{GFR} \cdot O_{X_B} - k_9 O_{X_M} - F_{W_M} O_{X_M}$$

glomerulus-flöde      diffusion      maculaflöde

Ekvation:

$$\frac{d}{dt} O_{X_M} = k_7 (\text{GFR} \cdot O_{X_B} - k_9 O_{X_M} - F_{W_M} O_{X_M}) \quad (4)$$

Urinämne dominerar och transporteras ej aktivt. Men det finns även ämnen som transporteras aktivt.  $k_9 O_{X_M}$  är således en approximation.

Ekv. 5

Compartmentmodellen:

Vattenflödet = GFR - absorptionen från tubuli.

Absorptionen från tubuli är proportionell mot den osmotiska gradienten mellan medulla och distala delen av Henles slinga  $O_{Med} - O_M$ .

Ekvation:

$$F_{W_{II}} = \text{GFR} - k_{11} (O_{Med} - O_M) \quad (5)$$

Ekv. 6

Compartmentmodellen:

$$\frac{1}{k_1} \frac{d}{dt} O_{Na_{Med}} = \text{mängd tillfört Na i medulla per tidsenhet.}$$

Analogt med transportererna i ekvation 1 erhålles ur flöden och koncentrationer:

$$\begin{array}{ccc}
 F_2 O_{Na_M} & - & F_3 O_{Na_{Med}} \\
 \downarrow & & \downarrow \\
 F_2 = k_8 \left(1 - \frac{O_{Na_{Med}}}{O_{Na_M}}\right) & & F_3 = k_4 \cdot RBF
 \end{array}$$

(aktiv transport)

(diffusion)

 $\frac{d}{dt} O_{Na_{Med}}$  är proportionell mot absorptionshastigheten

 i tubuli minus transporthastigheten från medulla av den del av RBF ( $k_4 \cdot RBF$ ) som går genom vasa vecta.

Ekvation:

$$\frac{d}{dt} O_{Na_{Med}} = k_1 \left[ k_8 O_{Na_M} - O_{Na_{Med}} \cdot k_{17} - k_4 RBF O_{Na_{Med}} \right] \quad (6)$$

Ekv. 7
 $(O_M)$ , osmolaliteten i macula densa = osmolaliteten hos snabbt resorberbara ämnen ( $O_{Na_M}$ ) plus långsamt resorberbara ämnen ( $O_{X_M}$ )

Ekvation:

$$O_M = O_{Na_M} + O_{X_M} \quad (7)$$

Ekv. 8 t.o.m. 11 har inget att göra med feedback vid macula densa, utan behandlar absorptionen i distala tubulus och samlingsröret.

Ekv. 8

Compartmentmodellen ger

$$\frac{1}{k_{13}} \frac{d}{dt} O_{Na_P} = \text{mängd tillfört } Na \text{ till pelvis per tidsenhet.}$$

Flöden och koncentration ger:

$$F_{W_M} \cdot O_{Na_M} - F_{W_P} O_{Na_P}$$

$-k_{14}$  = den konstanta absorptionen för varje given aldosteron-koncentration.

Ekvation:

$$\frac{d}{dt} O_{Na_P} = k_{13} (F_{W_M} O_{Na_M} - k_{14} - F_{W_P} O_{Na_P}) \quad (8)$$

Ekv. 9

Compartmentmodellen ger analogt med ekvation 8.

$$\frac{1}{k_{13}} \frac{dO_{X_P}}{dt} = \text{mängd tillförda långsamt resorberbara ämnen per tidsenhet.}$$

Flöden och koncentration

$$F_{W_M} O_{X_M} - k_{15} O_{X_P} - F_{W_P} O_{X_P}$$

macula-flöde      diffusion      pelvisflöde

Ekvation:

$$\frac{d O_{X_P}}{dt} = k_{13} (F_{W_M} O_{X_M} - k_{15} O_{X_P} - F_{W_P} O_{X_P}) \quad (9)$$

### Ekv. 10

Absorptionshastigheten av vatten är proportionell mot log ADH multiplicerat med koncentrationsgradienten mellan samlingsröret och medulla.

$F_{W_P}$  = flödet ut ur pelvis

$F_{W_M}$  = flödet till pelvis

$k_{12} \log \text{ADH} (O_{\text{Med}} - O_P)$  = absorption av vatten från pelvis till medullan.

Ekvation:

$$F_{W_P} = F_{W_M} - k_{12} \log \text{ADH} (O_{\text{Med}} - O_P) \quad (10)$$

### Ekv. 11

Osmolaliteten i pelvis är lika med osmolaliteten hos urinämne plus osmolaliteten hos Na.

Ekvation:

$$O_P = O_{\text{Na}_P} + O_{X_P} \quad (11)$$

Med hjälp av ekvationerna konstrueras ett flödesschema, se bil. 3 sid 56.

## 4.4

Ekvationsöversikt

Översikt 1.

$$\frac{d}{dt} O_{Na_M} = k_7 \left[ GFR \cdot O_{Na_B} - F_{W_M} \cdot O_{Na_M} - k_8 (O_{Na_M} - k_{17} O_{Na_{Med}}) \right]$$

$$\frac{d}{dt} O_{X_M} = k_7 (GFR \cdot O_{X_B} - k_9 \cdot O_{X_M} - F_{W_M} \cdot O_{X_M})$$

$$\frac{d}{dt} O_{Na_{Med}} = k_1 \left[ k_8 (O_{Na_M} - O_{Na_{Med}} \cdot k_{17}) - k_4 RBF \cdot O_{Na_{Med}} \right]$$

$$\frac{d}{dt} O_{Na_P} = k_{13} (F_{W_M} \cdot O_{Na_M} - k_{14} - F_{W_P} \cdot O_{Na_P})$$

$$\frac{d}{dt} O_{X_P} = k_{13} (F_{W_M} \cdot O_{X_M} - k_{15} \cdot O_{X_P} - F_{W_P} \cdot O_{X_P})$$

$$RBF = P_A \cdot k_3 (k_{18} - q_1) \quad \begin{cases} q_1 = k_2^1 - O_M & \text{om } k_2^1 - O_M > 0 \\ q_1 = 0 & \text{om } k_2^1 - O_M < 0 \end{cases}$$

$$GFR = k_5 (RBF - k_6)$$

$$F_{W_M} = GFR - k_{11} (O_{Med} - O_M)$$

$$F_{W_P} = F_{W_M} - k_{12} \log ADH (O_{Med} - O_P)$$

$$O_M = O_{Na_M} + O_{X_M}$$

$$O_P = O_{Na_P} + O_{X_P}$$

Nya beteckningar för konstanter, parameterar och variabler införes.

Konstanter

$$k_7 = a_{11} = a_{21}$$

$$O_{Na_B} = a_{12}$$

$$k_8 = a_{13} = a_{32}$$

$$k_{17} = a_{14} = a_{33}$$

$$O_{X_B} = a_{22}$$

$$k_9 = a_{23}$$

$$k_1 = a_{31}$$

$$k_4 = a_{34}$$

$$k_{13} = a_{41} = a_{51}$$

$$k_{14} = a_{42}$$

$$k_{15} = a_{52}$$

$$k_{18} = a_{61}$$

$$k_2^1 = a_{71}$$

$$k_5 = a_{81}$$

$$k_6 = a_{82}$$

$$k_{11} = a_{91}$$

$$O_{Med} = a_{92} = a_{102}$$

$$k_{12} \log ADH = a_{101}$$

Parameter

$$k_3 P_A = P$$

Variabler

$$O_{Na_M} = X_1$$

$$O_{X_M} = X_2$$

$$O_{Na_{Med}} = X_3$$

$$O_{Na_P} = X_4$$

$$O_{X_P} = X_5$$

$$RBF = X_6$$

$$q_1 = X_7$$

$$GFR = X_8$$

$$F_{W_M} = X_9$$

$$F_{W_P} = X_{10}$$

$$O_M = X_{11}$$

$$O_P = X_{12}$$

## Ekvationsöversikt 2

$$\dot{X}_1 = a_{11} (a_{12} \cdot X_8 - X_9 \cdot X_1 - a_{13} (X_1 - a_{14} \cdot X_3))$$

$$\dot{X}_2 = a_{21} (a_{22} \cdot X_8 - a_{23} \cdot X_2 - X_9 - X_2)$$

$$\dot{X}_3 = a_{31} (a_{32} (X_1 - a_{33} \cdot X_3) - a_{34} \cdot X_7 \cdot X_3)$$

$$\dot{X}_4 = a_{41} (X_9 \cdot X_1 - a_{42} - X_{10} \cdot X_4)$$

$$\dot{X}_5 = a_{51} (X_9 \cdot X_2 - a_{52} - X_5 - X_{10} \cdot X_5)$$

$$\begin{cases} X_6 = P (a_{61} - X_7) \\ X_7 = a_{71} - X_{11} \text{ om } a_{71} - X_{11} = 0 \\ \phantom{X_7} = 0 \phantom{om } a_{71} - X_{11} = 0 \end{cases}$$

$$X_8 = a_{81} (X_6 - a_{82})$$

$$X_9 = X_8 - a_{91} (a_{92} - X_{11})$$

$$X_{10} = X_9 - a_{101} (a_{102} - X_{12})$$

$$X_{11} = X_1 + X_2$$

$$X_{12} = X_4 + X_5$$

4.5

Beräkning av i ekvationerna ingående konstanter  
samt normalvärden för vissa variabler.

Med hjälp av i ref. 1 uppgivna normalvärden för variabler samt i kopplingsschemat angivna potentiometervärden beräknas de i ekvationerna ingående konstanterna, samt ej uppgivna normalvärden för vissa variabler.

Härvid har förutsatts, att amplitud- och tids-skalningsfaktorer ingått i de vid potentiometrarna angivna värdena.

I bil. 5 sid. 58 göres en normalvärdesberäkning på de införda hjälpvariablerna  $q_1$  t.o.m.  $q_{10}$  samt förekommande derivator, med användande av tidigare uppnådda resultat.

Derivatorna blir härvid ej identiskt noll men dock så små, att jämvikt snabbt torde inträda i systemet.

Vid indiceringen av konstanterna har deras indices från professor Guytons schema i möjligaste mån bevarats.

Konstantförteckning i bil 4 sid 57.

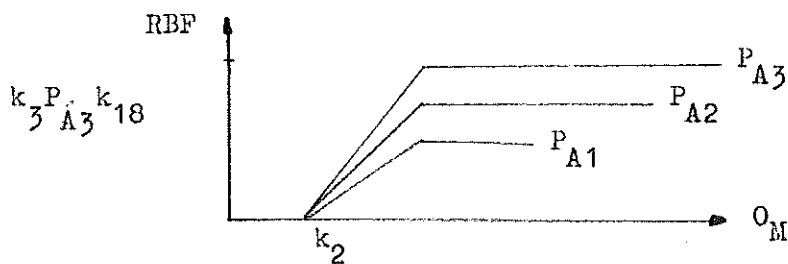


Ekv. 1

$$RBF = k_3 P_A (k_{18} - q_1)$$

där

$$\begin{cases} q_1 = k_2^1 - O_M & \text{om } k_2^1 - O_M \geq 0 \\ = 0 & \text{om } k_2^1 - O_M < 0 \end{cases}$$



Normalvärden

$$RBF = 1200 \text{ ml/min}$$

$$[0,02 \text{ RBF}] = \frac{0,02 \cdot k_3 P_A \cdot 3}{5} \cdot \frac{5}{300} k_{18} [100] - \frac{1}{3} \cdot [5 (k_2^1 - O_M)]$$

0,75 ur kopplings-  
schema

$$P_A = 100 \text{ mm Hg}$$

$$O_M = 118 \text{ mosm/l}$$

Ur kopplingsschema:  $- [0,5 \text{ } O_M] + \frac{0,5 \cdot 10^{-2} k_2^1}{0,65} [100]$

$$k_2^1 = \frac{0,65 \cdot 10^2}{0,5} = 2 \cdot 65 = 130 \text{ mosm/l}$$

$$k_{18} = \frac{0,75 \cdot 300}{5} = 45 \text{ mosm/l}$$

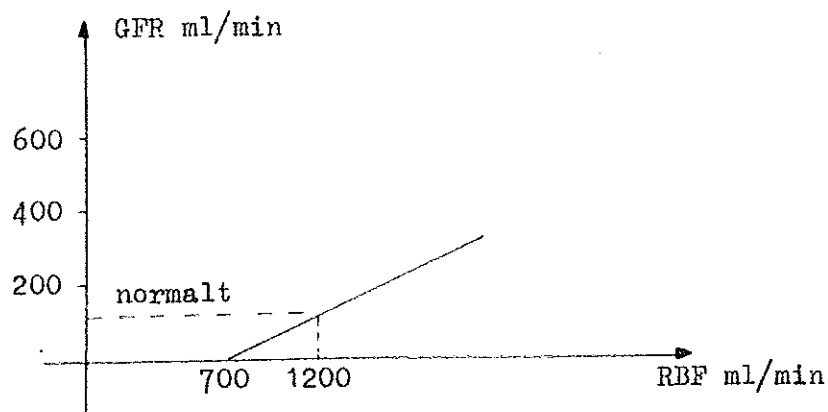
Ekv. 2

$$\text{GFR} = k_5 (\text{RBF} - k_6)$$

$$[0,1 \text{ GFR}] = \underbrace{2,5 k_5}_{\substack{0,625 \text{ ur} \\ \text{kopplingsschema}}} (2 \cdot [0,02 \text{ RBF}]) - \underbrace{2 \cdot 10^{-4} \cdot k_6 \cdot 2}_{\substack{0,14 \text{ ur} \\ \text{kopplingsschema}}} [100]$$

$$k_5 = \frac{0,625}{2,5} = 0,25$$

$$k_6 = \frac{0,14}{2 \cdot 10^{-4}} = 0,07 \cdot 10^4 = 700 \text{ cm}^3/\text{min} = \frac{700}{60} \text{ ml/s}$$



Ekv. 3

$$\frac{d}{dt} O_{Na_M} = k_7 \left[ GFR \cdot O_{Na_B} - F_{W_M} \cdot O_{Na_M} - k_8 (O_{Na_M} - k_{17} O_{Na_{Med}}) \right]$$

Normalt:  $\frac{d O_{Na_M}}{dt} = 0$

$$125 \cdot 280 - k_8 (48 - 0,05 \cdot 900) - 12 \cdot 48 = 0$$

$$k_8 = \frac{34424}{3} = 11475 \text{ ml/min} = 191,2 \text{ ml/sek}$$

Schemat ger:

$$O_{Na_M} - k_{17} O_{Na_{Med}} = 2 \cdot [0,5 \cdot O_{Na_M}] - 20 k_{17} [0,05 O_{Na_{Med}}]$$

$$20 k_{17} = 0,5 \cdot 2 \quad k_{17} = 0,05$$

$k_{17}$  har satts så, att 45 mosm/l är det absoluta minimum, som kan uppnås för  $Na^+$  och dess associerande anjoner, när medullakoncentrationen är normal.

$$k_{17} = \frac{(O_{Na_M})}{(O_{Na_{Med}} \text{ normal})} \text{ min}$$

$$0,05 = \frac{45}{(O_{Na_{Med}} \text{ normal})}$$

$$O_{Na_{Med}} = 900 \text{ mosm/l i normalfallet}$$

Ex. 4

$$\frac{d}{dt} O_{X_M} = k_7 (GFR \cdot O_{X_B} - F_{W_M} \cdot O_{X_M})$$

$$\frac{d}{d\tau} [\alpha O_{X_M}] = - \underbrace{\frac{\beta^1 k_7 \cdot 100}{60}}_{0,2 \text{ enl. kopplings-schema}} \frac{[60 F_{W_M}] \cdot [\alpha O_{X_M}]}{100}$$

ger  $k_7 = 0,04 \text{ ml}^{-1}$

$$\frac{d}{d\tau} [\alpha \cdot O_{X_M}] = - \underbrace{\beta^1 k_7 k_9}_{0,048 \text{ enl. kopplings-schema}} [\alpha O_{X_M}]$$

ger  $k_9 = 0,4 \text{ ml/sek}$

Tidsskalning  $\beta = \frac{1}{3} \quad \tau = \beta \cdot t$

I schemat använd konstant:  $\beta^1 = \frac{1}{\beta} \Rightarrow \beta^1 = 3$

Ekv. 5

$$F_{WM} = GFR - k_{11} (O_{Med} - O_M)$$

$$[F_{WM}] = 10 \cdot [0,1 GFR] - 10 \cdot [0,1 k_{11} (O_{Med} - O_M)]$$

$$[0,1 k_{11} (O_{Med} - O_M)] = \frac{0,1 \cdot k_{11}}{\alpha \cdot 0,2 \cdot 0,5} \left\{ \underbrace{0,12 \cdot 0,5 \cdot [100]}_{\substack{\text{enl.} \\ \text{kopplings-} \\ \text{schema} \\ \downarrow \\ \alpha \cdot 0,2 \cdot 0,5 \cdot O_{Med}}} - \underbrace{0,2 \cdot 0,5 \cdot [\alpha \cdot O_M]}_{\substack{\text{enl.} \\ \text{kopplings-} \\ \text{schema}}} \right\}$$

$$O_{Med} = 1200 \text{ mosm/l}$$

$$\alpha \cdot 0,2 \cdot 0,5 \cdot 1200 = 0,12 \cdot 0,5 \cdot 100 \Rightarrow \alpha = 0,5$$

$$[F_{WM}] = 10 [0,1 GFR] - 10 \cdot \left\{ 2k_{11} (10^{-4} O_{Med} [100]) \cdot 5 - 0,2 \cdot 0,5 [0,5 O_M] \right\}$$

$$2k_{11} = 0,209$$

$$k_{11} = 0,1045 \text{ l} \cdot \text{ml/min} \cdot \text{mosm} = 0,001741 \text{ ml} \cdot \text{l/mosm} \cdot \text{sek}$$

$$\text{Normalt: } 12 = 125 - 0,1045 (1200 - O_M)$$

$$O_M = \frac{12 - 125}{0,1045} + 1200 = 1200 - 1082 = 118 \text{ mosm/l}$$

Ekv. 6

$$\frac{d}{dt} (O_{Na_{Med}}) = k_1 \left\{ k_8 (O_{Na_{II}} - k_{17} O_{Na_{Med}}) - k_4 RBF \cdot O_{Na_{Med}} \right\}$$

$$\begin{cases} 0 = k_8 (O_{Na_{II}} - k_{17} O_{Na_{Med}}) - k_4 \cdot RBF \cdot O_{Na_{Med}} \\ 0 = 191 \cdot 2 (48 - 0,05 \cdot 900) - k_4 \cdot 20 \cdot 900 \\ k_4 = 0,03187 \end{cases}$$

$$\frac{d}{dt} [0,05 O_{Na_{Med}}] = \underbrace{-83,3 \beta^1 \cdot k_1 \cdot k_4}_{\substack{0,319 \text{ enl.} \\ \text{kopplings-} \\ \text{schema} \\ k_4 = 0,03187}} [6 \cdot 10^{-4} RBF \cdot O_{Na_{Med}}] + \dots \Rightarrow$$

$$k_1 = \frac{0,319}{3 \cdot 83,3 \cdot 0,0319} = 0,04 \cdot \text{ml}^{-1}$$

Ekv. 7

$$O_M = O_{Na_{II}} + O_{X_M}$$

$$O_{Na_{II}} = O_M - O_{X_M} = 118 - 70 = 48 \text{ mosm/l}$$

Blv. 8

$$\frac{d}{dt} (O_{Na_P}) = k_{13} (F_{W_M} O_{Na_M} - k_{14} - F_{W_P} O_{Na_P})$$

$$\frac{d}{dt} [\alpha O_{Na_P}] = - \beta^1 \underbrace{\frac{k_{13} \cdot 100}{5 \cdot 60}}_{\substack{0,08 \text{ enl.} \\ \text{kopplings-} \\ \text{schema}}} \cdot \frac{[60 \cdot 5 F_{W_P}]}{100} [\alpha O_{Na_P}] + \dots$$

$$k_{13} = \frac{0,08 \cdot 5 \cdot 60}{3 \cdot 100} = 0,08 \text{ ml}^{-1}$$

$$\frac{d}{dt} [0,1 O_{Na_P}] = - \underbrace{10^{-3} \beta^1 \cdot k_{13} \cdot k_{14}}_{\substack{0,0016 \text{ enl.} \\ \text{kopplingschema}}} [100]$$

$$k_{14} = 6,67 \text{ mosm} \cdot \text{ml/s}$$

bättre beräkning av  $k_{14}$ :

$$\frac{dO_{Na_P}}{dt} = 0 \text{ normalt}$$

$$48 \cdot 0,2 - k_{14} - 200 \cdot 0,0167 = 0$$

$$k_{14} = 9,60 - 3,34 = 6,26 \text{ mosm} \cdot \text{ml/s} \cdot 1$$

Ekv. 9

$$\frac{d O_{X_P}}{dt} = k_{13} (F_{W_{II}} O_{X_{II}} - k_{15} O_{X_P} - F_{W_P} O_{X_P})$$

$$\frac{d}{dt} [0,1 O_{X_P}] = - \underbrace{\beta^1 k_{13} k_{15}}_{0,0044 \text{ enl. kopplings-}} [0,1 O_{X_P}] + \dots$$

0,0044 enl.  
kopplings-  
schema

$$k_{15} = \frac{0,0044}{3 \cdot 0,88} = 1,833 \cdot 10^{-2} \text{ ml/s}$$

Ekv. 10

$$F_{W_P} = F_{W_M} - k_{12} \log ADH (O_{Med} - O_P)$$

$$[5 \cdot 60 \cdot F_{W_P}] = 5 [60 F_{W_{II}}] - \underbrace{10 \cdot 60 \log ADH}_{0,183 \text{ enl. kopp-}} \cdot \underbrace{10(10^{-4} O_{Med} \cdot 5 [100])}_{0,12} - 0,5 \cdot [0,1 O_P]$$

$$k_{12} \log ADH = \frac{0,183}{60 \cdot 10} = 3,05 \cdot 10^{-4} \text{ ml} \cdot \text{l/mosm} \cdot \text{sek}$$

Ekv. 11

$$O_P = O_{Na_P} + O_{X_P}$$

$$O_P = 200 + 400 = 600 \text{ mosm/l}$$



Vid normala förhållanden skall gälla (derivatorna är lika med noll):

$$\begin{aligned} \text{RBF} &= k_3 P_A (k_{18} - q_1) \text{ där } q_1 = k_2^1 - O_M \text{ om } (k_2^1 - O_M) \geq 0 & (1) \\ &= 0 \text{ om } (k_2^1 - O_M) < 0 \end{aligned}$$

$$\text{GFR} = k_5 (\text{RBF} - k_6) \quad (2)$$

$$\text{GFR} \cdot O_{Na_B} - k_8 (O_{Na_M} - k_{17} O_{Na_{Med}}) - F_{W_M} O_{Na_M} = 0 \quad (3)$$

$$\text{GFR} \cdot O_{X_B} - k_9 O_{X_M} - F_{W_M} O_{X_M} = 0 \quad (4)$$

$$F_{W_M} = \text{GFR} - k_{11} (O_{Med} - O_M) \quad (5)$$

$$k_8 (O_{Na_M} - k_{17} O_{Na_{Med}}) - k_4 \text{RBF} \cdot O_{Na_{Med}} = 0 \quad (6)$$

$$O_M = O_{Na_M} + O_{X_M} \quad (7)$$

$$F_{W_M} \cdot O_{Na_M} = k_{14} - F_{W_P} O_{Na_P} = 0 \quad (8)$$

$$F_{W_M} \cdot O_{X_M} - k_{15} O_{X_P} - F_{W_P} O_{X_P} = 0 \quad (9)$$

$$F_{W_P} = F_{W_M} - k_{12} \log \text{ADH} (O_{Med} - O_P) \quad (10)$$

$$O_P = O_{Na_P} + O_{X_P} \quad (11)$$

Följande normalvärden finns givna:

$$\text{GFR} = 125 \text{ ml/min} = 2,083 \text{ ml/s}$$

$$\text{RBF} = 1200 \text{ ml/min} = 20 \text{ ml/s}$$

$$F_{W_M} = 12 \text{ ml/min} = 0,2 \text{ ml/s}$$

$$F_{W_P} = 1 \text{ ml/min} = 0,0167 \text{ ml/s}$$

$$O_{Na_B} = 280 \text{ mosm/l} \left. \begin{array}{l} \\ \\ \\ \end{array} \right\}$$

$$O_{X_B} = 20 \text{ mosm/l}$$

$$O_{X_M} = 70 \text{ mosm/l}$$

$$O_{Na_P} = 200 \text{ mosm/l}$$

$$O_{X_P} = 400 \text{ mosm/l}$$

$$O_{Med} = 1200 \text{ mosm/l}$$

kopplingsschemat ger

$$O_{Na_B} / O_{X_B} = 0,56 / 0,04 = 14$$

Ur kurvan i ref. 1 sid. 49 fås  $O_{II}$  vid  $P_A = 100$  mm Hg

$$O_{II} = 118 \text{ mosm/l}$$

Detta ger

$$O_{Na_{II}} = 48 \text{ mosm/l}$$

vilket stämmer med tidigare beräkning.

Normalvärdet för  $O_{Na_{Med}}$  beräknades (sid 31) till

$$O_{Na_{Med}} = 900 \text{ mosm/l}$$

## 5. Modellens anpassning till analog simulering

Skalningen av ekvationerna har gjorts med utgångspunkt från Guytons förslag. Dock föreligger i detta vissa felaktigheter, " $F_{WP}$  i cc/min = 5.V"

bör vara

$$F_{WP} \text{ i cc/min} = \frac{1}{5} \cdot V$$

Skalningen är ej den bästa, ty vissa variabler representeras i maskinen av ganska små spänningar, 5 - 10 V. Ej heller är variablernas maxvärden kända. Dock har för jämförelsens skull denna skalning bibehållits.

Emellertid har professor Guyton byggt upp sitt schema på något annorlunda sätt än vi. Sålunda använder vi nästan enbart 1- och 10- ingångar på förstärkarna medan professor Guyton använder värdena 0,1, 0,2, 0,5, 2.

Skalningsunderlag finns i bil. 6, och skalade ekvationer i bil. 7.

Kopplingschema för modellen finns i bil. 8.

Potentiometerlista finns i bil. 9

Skalning är ett förfarande, som innebär att de olika variablerna multipliceras med en skalfaktor, så att de i analogmaskinen alltid representeras av en spänning mellan 0 och 100 volt.

## 6. Simuleringsresultat

### 6.1 Utförande

Utförandet av simuleringarna gjordes så, att artärtrycket  $P_A$  förändrades genom omställning av potentiometer 30 med analogmaskinen i läge OPERATE.

Steady-statevärdena för RBF, GFR,  $F_{W_M}$  och  $F_{W_P}$  noterades, varefter förfarandet upprepades.

Artärtrycket varierades från ca 70 mm Hg till 200 mm Hg, i steg om 20 mm Hg och 10 mm Hg.

I bil. 10 och 11 sid. 66 och 67 finns GFR och RBF samt  $F_{W_M}$  och  $F_{W_P}$  uppritade som funktion av  $P_A$ .

### 6.2 Systemets uppförande

Vid  $P_A$  i närheten av 70 mm Hg blev systemet instabilt varvid de fyra utsignalerna alla blev negativa och överlast indikerades i förstärkarna.

Transientförloppet var inte av väsentligt intresse, men nämnas bör, att vid lågt artärtryck, ca 70 mm Hg, påverkades RBF och GFR linjärt av  $P_A$  och variablerna intog utan svängningar sina nya värden. För artärtryck omkring 100 mm Hg och däröver noterades ett väl utbildat insvängningsförlopp med varaktigheten 10-60 sek.

### 6.3 Resultatets överstämmelse med prof. Guytons simulering

Vårt erhållna resultat hade naturligtvis förväntats överensstämma helt med fig. 2 i ref. 1. Emellertid uppvisar våra variabler mycket större variationer för samma blodtrycksförändring, än vad som är fallet i ref. 1. Detta kan knappast förklaras av olikheter i kopplingsscheman, då samma ekvationer, normalvärden för variabler och konstantvärden har använts. Detta sagt med viss reservation för konstantvärdena.

Dessutom uppnås lägre blodtryck i fig. 2 ref. 1. än vad vi uppnår i bil. 10, 30-40 mm Hg jämfört med 70 mm Hg. Detta beror alltså på den tidigare omtalade instabiliteten vid ca 70 mm Hg.

Olika försök att uppnå full överensstämmelse gjordes, men dessa gav inga positiva resultat.

Trots de kvantitativa diskrepanserna mellan systemen uppvisar båda den eftersträfvade regleringen av RBF. För ganska stora blodtrycksvariationer varierar alltså RBF inom snäva gränser.

7. Simulering enligt prof. Guytons kopplingschema

Som omnämnts i kapitel 6 var resultaten av simuleringen med den i bil. 8 angivna uppkopplingen ej i överensstämmelse med vad som enligt bil. 1 fig. 2 tidigare åstadkommits. Detta föranledde en undersökning grundad direkt på analogimaskinschemat på sid 48 i bil. 1. Vi antog bl.a. att de vid potentiometrarna angivna siffervärdena är de reella potentiometerinställningarna, variablerna är angivna utan skalfaktorer och ibland med felaktigt tecken och att skalfaktorn för  $F_{WP}$  är 5 istället för  $1/5$ . Simuleringen skedde enligt kopplings-schemat i bil.12 och potentiometerlista i bil.13. Då det vid konstruktion av kopplings-schemat rådde vissa tvivel om skalfaktorernas storlek anges här de oskalade variablerna med tecken. Skalfaktorerna visade sig vara desamma som i föregående simulering. Beträffande denna simulering kan bara till slut helt kort konstateras, att den gav resultat, som var nästan identiska med de, som erhöles i den tidigare simuleringen.

I ett brev till professor Guyton redovisades resultaten av de båda simuleringarna. I svarsbrevet anser professorn att våra resultat är godtagbara och visar god överensstämmelse med de, som nåtts av honom och hans medhjälpare. Detta sett dels mot bakgrunden av att modellen ej konstruerats för att ge exakta kvantitativa resultat utan mera för att åskådliggöra en princip, dels att resultaten i ref. 1 kan vara något "friserade". Beträffande de instabiliteter vi tyckt oss märka ibland har professor Guyton liknande erfarenhet av och förmodar, att toleransen hos vissa potentiometerinställningar är mycket liten. För övrigt gav brevet besked om, att de åsikter vi haft om professor Guytons analogimaskinschema varit riktiga.

Förteckning över figurer

Sida

Fig. 1	Cortex renis, njurens bark	10
Fig. 2	Njurens märgsubstans	10
Fig. 3	Tvärsnitt genom bark och märg visande nefronen	11
Fig. 4	Nefronet	12
Fig. 5	Sammanfattning av aktiv och passiv transport i nefronet	13
Fig. 6	Counter-current mekanismen i Henles slinga	12
Fig. 7	Den juxtaglomerulära apparaten	13
Fig. 8	Compartmentmodellen	17

Förteckning över bilagor

- Bil. 1 Theory for Renal Autoregulation by Feedback at the Juxtaglomerular apparatus. Refererens 1.
- Bil. 2 Variabel- och parameterförteckning
- Bil. 3 Blockschema över njuren
- Bil. 4 Konstantförteckning
- Bil. 5 Normalvärdesberäkning på hjälpvarianterna  $q_1$  t.o.m.  $q_{10}$
- Bil. 6 Skalningsunderlag
- Bil. 7 Förteckning över skalade ekvationer
- Bil. 8 Analogt kopplingsschema
- Bil. 9 Potentiometerlista hörande till schemat i bil.8
- Bil.10 Simuleringsresultat, RBF och GFR som funktion av  $P_A$ .
- Bil.11 Simuleringsresultat,  $F_{WM}$  och  $F_{WP}$  som funktion av  $P_A$
- Bil.12 Professor Guytons analoga kopplingsschema
- Bil.13 Potentiometerlista hörande till schemat i bil 12.

## Theory for Renal Autoregulation by Feedback at the Juxtaglomerular Apparatus

By Arthur C. Guyton, M.D., J. B. Langston, Ph.D., and Gabriel Navar, B.S.

■ When Schloss<sup>1</sup> reviewed the juxtaglomerular apparatus in 1946, he called it the *Regulationsapparat* and gave several theories for possible feedback control of blood flow in the afferent arteriole in response to physical or chemical factors in the distal tubule. This belief that a feedback exists at the juxtaglomerular apparatus has also been expressed by others who have contributed much to our knowledge of the function of the juxtaglomerular apparatus, particularly Goormaghtigh<sup>2,3</sup> and McManus.<sup>4</sup>

At the point where the distal tubule comes in contact with the vascular pole, the tubular cells are very compact and, therefore, are called the *macula densa*. McManus pointed out that the Golgi apparatus in these cells faces toward the outside of the tubule rather than toward the inside.<sup>4</sup> This is opposite to that in all other tubular cells, and indicates that these cells have a secretory action toward the outside. He also pointed out that the basement membrane is absent, or nearly absent, where the tubule comes in contact with the afferent arteriole, which would allow free diffusion of any substance elaborated by the macula densa to the afferent arteriole. The afferent arteriole at this point also has a peculiar structure: the smooth muscle cells are swollen and are filled with granules probably composed mainly of renin.<sup>5</sup>

Even though the concept that a feedback exists at the juxtaglomerular apparatus was originally formulated on the basis of anatomical rather than functional evidence, one can readily understand that at least certain types of feedback at this structure could easily cause autoregulation.

We began a search several years ago for physiological evidence of a possible feedback mechanism at the juxtaglomerular apparatus that could control renal blood flow—a completely fruitless search until more recently, when we explored the possibility of an osmotic feedback. The first step in this search was to list different types of feedback that had been suggested in the literature and many additional ones that we conceived ourselves. We listed about 20 separate possible feedbacks, about half of which could cause autoregulation if they existed. Five of those that could cause autoregulation, shown in table 1, are: (1) sodium concentration inversely affects afferent arteriolar diameter; (2) tubular pressure inversely affects afferent arteriolar diameter; (3) concentration of  $\text{SO}_4^-$ , uric acid, and other poorly reabsorbed substances at the macula densa directly affects afferent arteriolar diameter; (4) osmotic pressure at the macula densa directly affects afferent arteriolar diameter; and (5) urea concentration at the macula densa directly affects afferent arteriolar diameter.

The next step was to predict how each of these types of feedback would affect renal function in many different physiological conditions, and then to pair these predictions with data available in the literature. Table 1 illustrates the results of some of these tests between prediction and actual data. A plus sign indicates that the predicted effect was that actually found experimentally in the listed physiological condition. The minus sign indicates that the theoretical prediction was opposite to the effect actually found.

To explain in more detail how we went about these tests, we shall describe two of them. The goal of the first of these was to determine whether the first postulated feedback in the table (sodium concentration inversely affects afferent arteriolar diameter)

From the Department of Physiology and Biophysics, University of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi.

Supported by a research grant-in-aid from the U. S. Public Health Service.



TABLE 1

*Tests of the Effects of Different Postulated Feedback Stimuli to Determine Whether Predicted Results Fit with Experimental Findings in the Literature\**

Experimental observation	↓ Na	↓ Tubular pressure	↓ SO <sub>2</sub> uric acid	↓ Osmolality	↓ Urea
	↓ RBF	↓ RBF	↑ RBF	↑ RBF	↑ RBF
Autoregulation of blood flow when arterial pressure changes <sup>6</sup>	+	+	+	+	+
Autoregulation of GFR when arterial pressure changes <sup>6</sup>	+	+	+	+	+
Low osmolar concentration at macula densa in mannitol diuresis <sup>9</sup>	—	—	—	+	—
Mannitol diuresis	—	—	—	+	—
Urea diuresis	—	—	—	+	+
Na <sup>+</sup> concentration changes in distal tubular fluid <sup>9</sup> under	—	?	—	+	—
(a) normal conditions					
(b) mannitol diuresis					
(c) urea diuresis					
Increased GFR in urea loading <sup>6</sup>	—	—	—	+	+
Increased GFR in mannitol loading <sup>6</sup>	—	—	—	+	—
Increased GFR in sodium loading <sup>6</sup>	—	—	—	+	—
Increased RBF in stop-flow procedure <sup>15</sup>	+	—	?	+	+
Isosmotic characteristic of urine in diabetes insipidus <sup>9</sup>	?	?	—	+	?

\* RBF = renal blood flow; GFR = glomerular filtration rate; + = fit; — = opposite of fit.

would be consistent with the increases in renal blood flow and glomerular filtration rate that occur in sodium loading, both of which effects have been documented experimentally in many laboratories (for a review of this see Smith<sup>16</sup>). We would expect sodium loading to increase the quantity of sodium that enters the tubular system each minute and, presumably, also to increase the sodium concentration, even if very slightly, at the macula densa. If increased sodium at this point caused constriction of the afferent arteriole, as postulated by the feedback mechanism we were testing, the renal blood flow and glomerular filtration rate should both decrease. These predictions were opposite to the actual experimental findings. Therefore, in column 1, we placed minus signs for these two effects.

The goal of the second test was to determine whether the sodium feedback would give autoregulation of blood flow when the arterial pressure changed. Let us assume that the arterial pressure rises to a very high level and that this causes the following sequence of events: (a) increased glomerular filtration rate; (b) decreased transit time of fluid through the tubular system; (c) decreased absorption of sodium from the fluid because of the rapid flow; (d) therefore, increased sodium concentration at the macula densa; (e) arteriolar constriction caused by the decreased sodium concentration, as postulated by the feedback being tested; and (f) therefore, return of the renal blood flow essentially to normal, despite the increased arterial pressure. Thus, one sees that this mechanism could

easily cause autoregulation. Therefore, a plus sign was placed in the appropriate column of the table.

It would be impossible to explain all the individual tests that we have made of different possible feedback mechanisms. However, table 1 shows that all five of the feedbacks listed here could cause autoregulation of both renal blood flow and glomerular filtration rate. However, note in table 1 that the other predicted effects besides autoregulation almost all failed to fit with actual experimental data, with the exception of the tests for the osmotic feedback system. Thus, this table indicates that an osmotic feedback mechanism could cause autoregulation and could, at the same time, be consistent with other important functions of the kidneys.

Even if we were wrong in much of our logic in making these tests, the striking contrast between the tests for the osmotic feedback and the tests for the other types of feedback made it worthwhile to inquire more quantitatively into the mechanism of osmotic feedback. To do this, we formulated a mathematical analysis of the osmotic feedback mechanism, which will follow in the next section. Our reasons for considering osmotic feedback were the studies of Wirz<sup>7</sup> and Gottschalk,<sup>8,9</sup> which demonstrated that the osmolality of distal tubular fluid immediately distal to the macula densa is very low and remains in a low range under a wide variety of physiological conditions—almost as if the osmolality were being controlled at this point.

#### Mathematical Model of the Osmotic Feedback Mechanism

The mathematical model that is to follow is based primarily on well-known functional mechanisms in the tubular system, except for the one postulation that afferent arteriolar diameter and, therefore, renal blood flow (RBF) are controlled by the osmolality of the tubular fluid ( $O_M$ ) at the macula densa. This postulation is embodied in the following equation:

$$\text{RBF} = k_3 P_A (O_M - k_2), \quad (1)$$

in which it is postulated that RBF changes

directly with osmolality and with arterial pressure ( $P_A$ );  $k_2$  is the intercept of the function curve on the zero RBF coordinate, and  $k_3$  is the slope of the relationship between  $O_M$  and RBF.

The next equation needed in the model is one which relates RBF to glomerular filtration rate (GFR). Assuming that postglomerular resistance remains constant, that the rate of filtration becomes zero when the glomerular pressure falls below a certain critical value, and that the filtration rate is proportional to the rise in glomerular pressure above this critical pressure, this equation is:

$$\text{GFR} = k_4 (\text{RBF} - k_5), \quad (2)$$

in which  $k_5$  is the RBF at which GFR becomes zero, and  $k_4$  is the slope of the relationship between RBF and GFR.

The next step is to divide the constituents of the glomerular filtrate into three groups, according to their rates of absorption in the tubules. The first group includes sodium and the anions absorbed along with the sodium.

The second group includes urea, creatinine, and the various ions that are poorly reabsorbed. In some of our studies, this group has been further subdivided into two categories: (a) substances reabsorbed almost not at all, such as creatinine, and (b) substances reabsorbed at intermediate rates, such as urea. However, this further subdivision did not make any significant difference in the results that are to be reported, because of the small quantities in the *a* subgroup. Yet, it did greatly increase the complexity of the model, for which reason we are presenting the simplified model here.

The third category is water itself.

The handling of these three categories of substances in the proximal tubules, loop of Henle, and first part of the distal tubule up to the point where the tubular fluid reaches the macula densa can now be expressed by the following equations, each of which is an algebraic combination of individual equations for the handling of the substances in the proximal tubules and in the loop of Henle.

The equation for rate of change of osmolality ( $O_{NaM}$ ) of the substances of the first category at the macula densa is

$$\frac{dO_{NaM}}{dt} = k_7 [GFR \cdot O_{NaB} - k_8 (O_{NaM} - k_{17} O_{NaMed}) - F_{WM} O_{NaM}]. \quad (3)$$

This equation states that, in a tubular system with volume  $\frac{1}{k_7}$ , the sodium concentration at the macula densa is equal to the sodium entering the tubular system (GFR times osmolality of these substances in the blood [ $O_{NaB}$ ]) minus the rate of removal of these substances from the system by absorption in the tubular system

$$k_8 [O_{NaM} - k_{17} O_{NaMed}]$$

and by flow ( $F_{WM}$ ) past the macula densa into the distal tubules ( $F_{WM} O_{NaM}$ ). ( $O_{NaMed}$  is osmolality of sodium in the medulla.) The lowest osmolality to which the sodium (and its associated anions) can be reduced in the tubular system is determined by the electrochemical gradient against which the active transport system can operate. The factor  $k_{17}$  represents the reciprocal of the maximal number of times sodium can be concentrated as it is absorbed from the loop of Henle into the medulla. This concept fits with the demonstration that a large, but limited, electrical po-

stances in this category, the absorptive process is considered to be essentially that for urea. To test how this assumption would affect the

results, we altered the diffusion coefficient ( $k_8$ ) over a wide range and found that the qualitative results of the analysis remained the same, and even the quantitative values were not seriously affected.

The rate of water flow (with its contained constituents) at the macula densa is given by the following equation:

$$F_{WM} = GFR - k_{11} (O_{Med} - O_M). \quad (5)$$

This equation states that the flow of water at the macula densa ( $F_{WM}$ ) is equal to the glomerular filtration rate minus the rate of absorption of water from the tubular system proximal to the macula densa. The final adjustment in amount of water absorbed is considered to be determined mainly by the osmotic gradient between the medulla and the fluids in the distal part of the loop of Henle as they approach the macula densa ( $O_{Med} - O_M$ ).

The equation for the rate of change of the osmolality of sodium and its associated anions in the medulla is:

$$\frac{dO_{NaMed}}{dt} = k_1 [k_8 (O_{NaM} - k_{17} O_{NaMed}) - k_4 RBF \cdot O_{NaMed}]. \quad (6)$$

tential exists across the tubular epithelium.<sup>10</sup>

The equation for the rate of change of osmolality ( $O_{XM}$ ) at the macula densa of urea and other substances in the poorly reabsorbable category is:

$$\frac{dO_{XM}}{dt} = k_7 (GFR \cdot O_{XB} - k_9 O_{XM} - F_{WM} O_{XM}). \quad (4)$$

This equation is similar to equation 3, except it is assumed that the rate of absorption of the substances is proportional to their concentration. This obviously is not true for the substances that are actively transported, but since urea is by far the most abundant of the sub-

This states that the rate of change of sodium osmolality in the medulla is proportional to the rate of absorption of the substances from the tubular system minus their rate of removal from the medulla by that portion of the renal

blood flow that passes through the vasa recta.

The osmolality at the macula densa ( $O_M$ ) is equal to the osmolality of the rapidly reabsorbed substances ( $O_{NaM}$ ) plus that of the slowly reabsorbed substances ( $O_{XM}$ ):

$$O_M = O_{NaM} + O_{XM}. \quad (7)$$

AUTOREGULATION OF BLOOD FLOW

Four additional equations that have nothing to do with the osmolar feedback at the macula densa, but which do have to do with absorption in the distal tubule and collecting duct beyond the macula densa are the following:

$$\frac{dO_{Na_p}}{dt} = k_{13} (F_{W_M} O_{Na_M} - k_{14} - F_{W_p} O_{Na_p}), \quad (8)$$

$$\frac{dO_{X_p}}{dt} = k_{13} (F_{W_M} O_{X_M} - k_{15} O_{X_p} - F_{W_p} O_{X_p}), \quad (9)$$

$$F_{W_p} = F_{W_M} - k_{12} \log ADH (O_{M_{med}} - O_p), \quad (10)$$

$$O_p = O_{Na_p} + O_{X_p}, \quad (11)$$

in which  $O_{Na_p}$  is sodium osmolality in the pelvis,  $F_{W_p}$  is flow of water into the pelvis,  $O_{X_p}$  is urea osmolality in the pelvis, and  $O_p$  is total osmolality in the pelvis.

In equation 8, absorption of sodium and its associated anions is considered to be constant ( $k_{14}$ ) for any given level of aldosterone secre-

tion. This constant increases as aldosterone secretion increases. In equation 10, the rate of absorption of water is considered to be proportional to the log of ADH (antidiuretic hormone) concentration times the osmotic gradient between the fluids in the collecting tubules and the fluids in the medulla.

SOLUTION OF THE EQUATIONS

Figure 1 illustrates the analog computer diagram for solving the 11 equations. The values for the different constants in the equations are given on the computer diagram. Solutions for the equations as different parameters are altered are illustrated in figures 2, 3, and 4.

Figure 2 shows that the solution of the equations predicts autoregulation of renal blood flow and glomerular filtration rate as

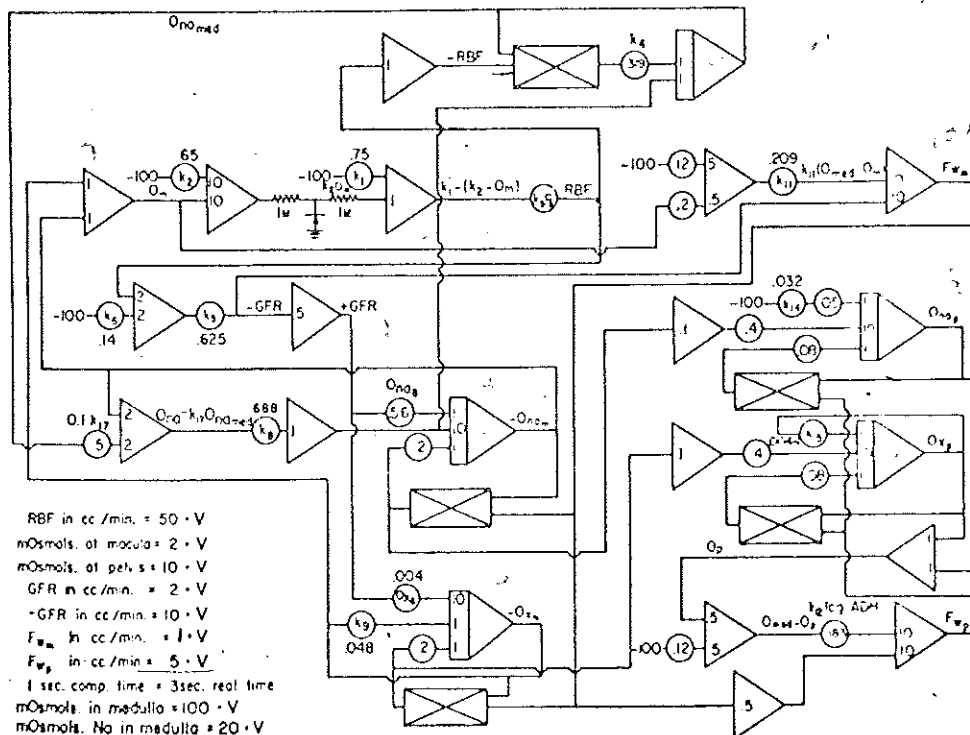


FIGURE 1

Analog computer simulation of a hypothetical osmotic feedback mechanism for control of blood flow in the nephron. See text for definitions.

the arterial pressure is altered. It also shows that the flow of fluid at the macula densa should be slightly autoregulated, if we could measure this, but that urinary output should not be autoregulated. These are all extremely well-documented characteristics of normal renal function (Selkurt<sup>11</sup>), except that there is no information on the distal tubule predictions.

Figure 3 illustrates that an increase in arterial pressure should increase the rate of sodium output in the urine tremendously, which is also a well-documented experimental finding (Selkurt<sup>11</sup>). The top curve of this figure

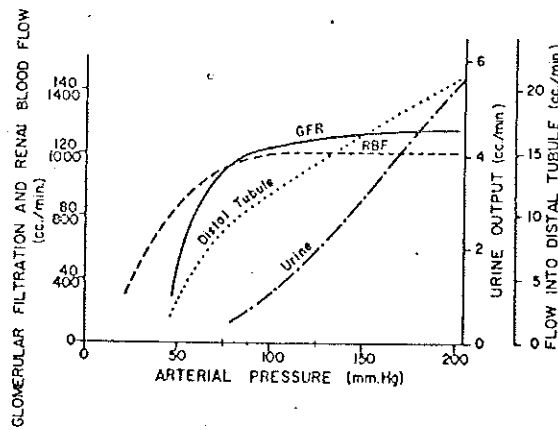


FIGURE 2

Computer predictions of the effect of arterial pressure on renal blood flow (RBF), glomerular filtration rate (GFR), fluid flow at the macula densa (distal tubule), and rate of urinary flow.

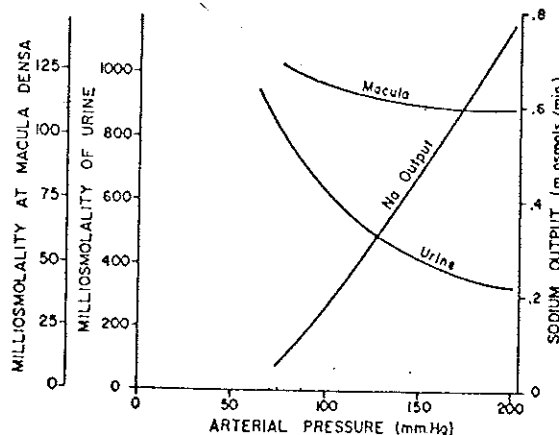


FIGURE 3

Computer predictions of the effect of arterial pressure on osmolality of the fluid at the macula densa, osmolality of the urine, and rate of sodium output.

illustrates that the osmolality at the macula densa should change only slightly, despite considerable change in arterial pressure. However, the middle curve shows that the osmolality of the urine from an originally concentrating kidney should decrease, despite the increased sodium output, because of the diuresis.

Figure 4 illustrates the predicted effect of an increased sodium load on sodium output, showing that an increase of only a few per cent in sodium load should increase the sodium output into the urine many fold. This, too, is a well-known characteristic of renal function (Selkurt<sup>12</sup>).

Other characteristics of renal function demonstrated by various other parameters of the model are increased glomerular filtration rate when the concentration of blood sodium is increased, diuresis when blood urea is increased or when mannitol is infused, the ability of ADH to cause concentrated urine and to decrease urinary volume, and the ability of aldosterone to decrease loss of sodium in the urine and to cause retention of fluid in the body.

SOLUTION OF THE EQUATIONS WHEN THE OSMOTIC FEEDBACK WAS REMOVED

Especially interesting were the solutions to the equations when equation 1 for the osmotic feedback was removed from the system. The entire system became exceedingly unstable, giving the following results.

Let us refer back to figure 2 and note the rapid rise in renal blood flow and glomerular filtration rate in the pressure range between 20 and 60 mm Hg. Without the osmotic feedback, both of these curves continued to rise rapidly without autoregulating at all. These results were almost identical with those found by Thureau<sup>13</sup> in animals in which the renal vasculature had been poisoned with papaverine. And, even more important, the predicted sodium output increased roughly a hundred-fold as the simulated arterial pressure increased from 60 to 80 mm Hg, and reached an output of several hundred grams of sodium per day at pressures above 100 mm Hg. These effects were certainly far beyond anything ever experienced in normal function of the

AUTOREGULATION OF BLOOD FLOW

kidney.

Despite the crudeness of many of the assumptions in the model, which obviously had to be first approximations, the differences between the function of the model with and without the osmotic feedback were so great—on the order of several thousand per cent in some instances—that the differences could hardly have been the result of the inexactness of assumptions.

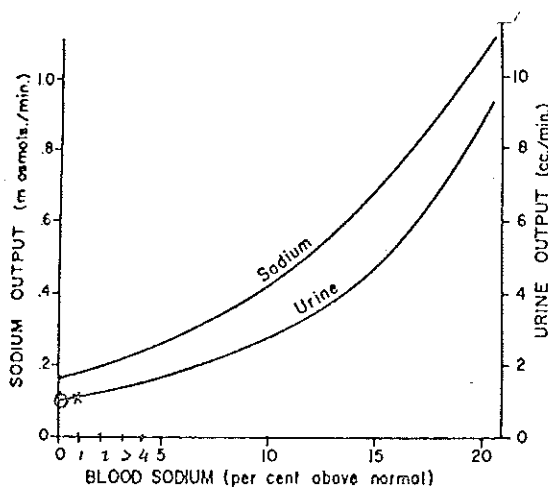


FIGURE 4

Computer predictions of the effect of increasing concentration of sodium in the blood on rate of sodium loss into the urine and rate of urinary output.

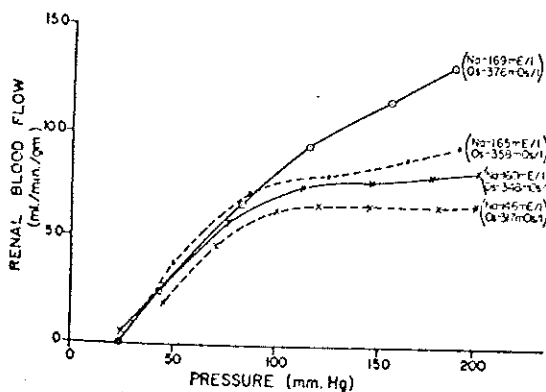


FIGURE 5

Effect of increasing sodium loads on the renal pressure-flow curve. The figures on the curve give the progressively increasing plasma sodium concentrations (Na) and osmolalities (Os). Note that the pressure-flow curve changes from an autoregulatory pattern toward a passive pattern as the osmolality increases.

Supplement 1 to *Circulation Research*, Vols. XIV and XV, August 1964

Experimental Studies Supporting the Concept of an Osmotic Feedback

INCREASED OSMOLAR LOAD

In equation 1, we assumed linearity of the relationship between renal blood flow and osmolality at the macula densa. This was probably a valid assumption for the sake of the model, for over narrow ranges of control, essentially all function curves of physiological systems can be reduced to linearity.<sup>11</sup> However, if the afferent arteriole should become fully dilated, a further increase in osmolality could not possibly cause an additional increase in renal blood flow. On the basis of this fact, we can make the following predictions (these predictions can be produced in the computer analysis by changing equation 1 to the appropriate nonlinear form): As the plasma osmolal concentration in the blood of urea or sodium (or of any other substance that will increase the osmolality of the fluids at the macula densa) increases, the renal blood flow would be predicted to increase. However, if the afferent arteriole should become fully dilated, a further increase in osmotic load should not further increase renal blood flow.

We have tested these predictions in five dogs heavily loaded with sodium, and in three heavily loaded with urea. Up to 30 cc/kg of 3% sodium chloride solution was infused intravenously, and up to 3 cc/kg of 30% urea was similarly infused. Figure 5 illustrates typical changes in renal blood flow, as measured by an electromagnetic flowmeter, in a dog with progressively increasing sodium load. The animal's arterial pressure was elevated by denervating all the pressoreceptors; the renal arterial pressure was then decreased or raised by adjusting a clamp on the renal artery. Note that in the low-pressure range, all the curves were approximately superimposed on each other. Because the afferent arterioles, even in the autoregulating kidney at low arterial pressure, are known to be essentially fully dilated, this is the effect that one would expect. However, in the higher pressure ranges, the curves were completely different from each other. The normal curve had an almost flat plateau. Then the plateau turned progressively upward as

the concentration of sodium in the plasma and the osmolality of the plasma increased. Exactly these same effects occurred in each of the other seven experiments, both with increasing sodium load and with increasing urea load.

Thus, it appeared that a progressive increase in osmotic load changed the renal vasculature from an autoregulating system to a passive system, in exactly the same way that papaverine poisoning of the arteriolar muscle also changes it to a passive system.<sup>13</sup>

Also, in the controls, a transient autoregulatory overshoot and damped oscillations occurred in the flow curve when the arterial pressure was suddenly increased, but these disappeared as the osmotic load was increased. This again demonstrated that the normal autoregulatory pattern was present at normal osmolar load, but became "blocked out" as the osmolar load rose, which is an effect that occurs in control systems that reach their limit of control.

DECREASED OSMOLAR LOAD

If the postulated osmotic feedback exists at the juxtaglomerular apparatus, one would expect the renal blood flow to decrease when the osmolar load decreases below normal. Therefore, in five animals, we infused 100 cc/kg pure water through a catheter into the vena cava, infusing the water slowly so that the flowing blood would mix rapidly with the water to minimize hemolysis. In all these animals, the renal blood flow decreased as predicted to about one-half normal. Autoregulation also almost disappeared, which is the effect one would expect if the vessels lost much of their sensitivity to changes in osmolality once they began to constrict. Unfortunately, even with the precautions we took to prevent hemolysis, there was still a slight amount of this, which could have played a role in the decreased renal blood flow and decreased autoregulation. However, in two of the animals, a solution of 3% sodium chloride was reinfused in sufficient quantity to bring the osmolality of the blood back to normal. The renal blood flow returned to normal in each case, and a normal autoregulatory pattern reappeared despite the slight hemolysis.

Comment

The experimental results that we have presented, as well as the mathematical analysis, indicate that an osmotic feedback could exist at the juxtaglomerular apparatus to control resistance in the afferent arterioles. But, aside from these studies, another compelling reason for serious consideration of such a mechanism is the discovery by Wirz<sup>7</sup> and Gottschalk<sup>8,9</sup> that the osmolality of the distal tubular fluid immediately distal to the macula densa is low and remains in a rather narrow range under many varying conditions.

Yet, despite the fact that we have presented evidence for an osmotic feedback as the possible cause of autoregulation in the kidney, this does not mean that the search for other possible feedbacks should cease. We should like to have found some mechanism by which sodium concentration per se at the macula densa could be the controller of afferent arteriolar resistance; but the well-documented experimental findings that the afferent arteriole *dilates* when the arterial pressure is low<sup>11</sup> (which is the phenomenon of autoregulation) and *constricts* when the concentration of blood sodium is low<sup>6</sup> have produced a contradiction in every theory for sodium feedback that we have been able to develop. That is, a low pressure with a resultant low GFR or a low blood sodium, both of which decrease the sodium load entering the tubules, should produce the same effect if sodium per se were the sole feedback stimulus for control of blood flow in the nephron.

Finally, we should comment about the actual cellular mechanism by which osmotic changes in the distal tubule could alter the diameter of the afferent arteriole. The simplest mechanism would be one in which decreased tubular osmolality would allow osmosis of fluid into the juxtaglomerular cells, causing them to swell and thereby constrict the arteriolar lumen—and vice versa. However, it is unlikely that such a simple mechanism as this could give the very acute control that is required for good autoregulation. A second possibility might involve secretion of renin by the juxtaglomerular cells; but, here again, the

conflict between the findings of *vasodilation* during low arterial pressure and *vasoconstriction* during low blood sodium, both of which conditions are known to increase the rate of production of renin,<sup>5</sup> make a renin theory difficult to reconcile with such a control mechanism. Lastly, it would be possible for osmolar concentration to alter the contractility of the juxtaglomerular cells, or even to cause self-excitation of the cells. It is a well-known property of smooth muscle cells that changes in the extracellular environment beyond certain critical values can cause spontaneous depolarization of the membrane and consequent contraction. Such a theory as this could explain the mechanism by which very slight changes in osmolality (or changes in some other feedback stimulus) might cause the exacting degree of control required for a highly effective feedback control mechanism.

### Summary

The concept that autoregulation of renal blood flow could result from a feedback mechanism operating from the distal tubule to the afferent arteriole at the juxtaglomerular apparatus has been examined. Several different theoretical types of feedback were found which could possibly cause autoregulation; but thus far, only one of these, control of the afferent arteriole in response to changes in osmolality of the tubular fluid at the macula densa, has fitted with other characteristics of renal function. A mathematical model of nephron dynamics showed that osmotic feedback could cause autoregulation and a number of other well-known attributes of renal function. Two types of experiments in dogs based on predictions from this model confirmed the predictions. It is concluded that osmotic feedback could be the cause of renal autoregulation; but until further evidence is available, other types of feedback, particularly sodium feedback, should continue to be considered as possible stimuli for causing a feedback type of autoregulation.

### Appendix

Although all of the assumptions made in formulating this model of nephron function are explicit in the

Supplement 1 to *Circulation Research*, Vol. XIV and XV, August 1964

equations themselves and in the constants given on the computer diagram in figure 1, the following additional information will help to explain some of the steps in the derivations.

Equation 3, for instance, describes the handling of  $\text{Na}^+$  and its associated anions in the tubules, all the way from the glomerulus to the macula densa. Since sodium is handled quite differently in at least four separate segments of these tubules (proximal tubule, descending loop of Henle, ascending loop of Henle, and the portion of the distal tubule proximal to the macula densa), one might wonder how a single equation can be used for this entire process. However, since we know almost nothing about the effect of fluid flow in the tubules on their absorptive characteristics, we can make a first approximation assumption that changes in fluid flow affect all absorbances by the same proportion in the different segments of the tubules, an assumption that is as valid as any in the light of our present knowledge.

Acceptance of this assumption allows us to consider the entire system, from the glomerulus to the macula densa, as a single unit insofar as its effect on concentration of  $\text{Na}^+$  at the macula densa is concerned. The quantity of  $\text{Na}^+$  reaching the macula densa each minute ( $F_{W, \text{NaM}}$ ) is equal to the quantity entering

the proximal tubule each minute ( $\text{GFR} \cdot \text{Na}_1$ ) minus that absorbed along the way. To obtain quantitative representation of the amount absorbed along the way, we can use micropuncture data, which have shown a lower limit to the concentration of sodium in the early distal tubule in the range of 20 to 25 mOsm/L.<sup>8</sup> Therefore, in equation 3,  $k_{17}$  is set so that 45 mOsm/L will be the absolute minimum that can be attained for  $\text{Na}^+$  and its associated anions when the medullary concentration of  $\text{Na}^+$  is normal. Since micropuncture studies also show that, even in mannitol diuresis, the concentration of  $\text{Na}^+$  does not rise significantly, despite the very rapid flow through the tubular system,  $k_8$  is adjusted to a high value so that flow will affect the concentration of  $\text{Na}^+$  at the macula densa only slightly. That is, the  $T_m$  (tubular maximum) for sodium is far greater than the actual rate of sodium absorption.

In equations 4 and 5, urea and water are treated similarly, except that these substances are considered to obey the usual laws of diffusion and osmosis. The constants,  $k_9$  and  $k_{11}$ , were adjusted to give a normal flow of 12 ml/min past the macula densa and a normal concentration of poorly reabsorbable substances at this point of 70 mOsm/L.

Similar procedures were followed in the equations for the distal tubules. Sodium reabsorption was considered to occur at a constant rate ( $k_{14}$ ), depending on the concentration of aldosterone in the blood, and the constant for diffusion of water was considered to be set by ADH. The constants for the distal tubular equations were adjusted so that, under normal conditions, (a) the urinary flow equaled 1 ml/min; (b)



I-196

GUYTON, LANGSTON, NAVAR

the urinary concentration of Na<sup>+</sup> and its allied anions was 200 mOsm/L; and (c) the urinary concentration of the poorly reabsorbable substances was 400 mOsm/L.

Other assumptions were that: (1) Na<sup>+</sup> and its anions were continually being absorbed into the medulla; (2) Na<sup>+</sup> and its anions were continually being removed from the medulla by the countercurrent mechanism; (3) the osmolality of the medullary fluid was normally 1,200 mOsm; (4) the volumes of the proximal and distal tubular systems were 10 ml each (these values were immaterial to the steady-state analysis; they only determined the rapidity with which the system came to equilibrium); (5) the normal glomerular filtrate concentration of Na<sup>+</sup> and its associated anions was 280 mOsm/L; (6) the normal glomerular filtrate concentration of poorly reabsorbable substances was 20 mOsm/L; (7) the normal RBF was 1,200 ml/min; and (8) the normal GFR was 125 ml/min.

#### References

1. SCHLOSS, G.: Der Regulationsapparat am Gefasspol des Nierenkorperchens in der Normalen Menschlichen Niere. *Acta Anat (Basel)* 1: 365, 1946.
2. GOORMAGHTIGH, N.: Histological changes in the ischemic kidney with special reference to the juxtaglomerular apparatus. *Amer J Path* 16: 409, 1940.
3. GOORMAGHTIGH, N.: Facts in favour of an endocrine function of the renal arterioles. *J Path Bact* 57: 392, 1945.
4. MCMANUS, J. F. A.: Further observations on the glomerular root of the vertebrate kidney. *Quart J Micr Sci* 88: 39, 1947.
5. HARTHOFT, P. M.: Juxtaglomerular cells. *Circulation Research* 12: 525, 1963.
6. SMITH, H. W.: *The Kidney*. New York, Oxford University Press, 1951, p. 331.
7. WITZ, H.: Location of antidiuretic action in the mammalian kidney. In *The Neurohypophysis: Proceedings of the Eighth Symposium of the Colston Research Society*, edited by H. Heller. London, Butterworth Scientific Publications, 1957, p. 157.
8. GOTTSCHALK, C. W.: Osmotic concentration and dilution in the mammalian nephron. *Circulation* 21: 861, 1960.
9. GOTTSCHALK, C. W., AND MYLLE, M.: Micro-puncture study of the mammalian urinary concentrating mechanism: Evidence for the countercurrent hypothesis. *Amer J Physiol* 196: 927, 1959.
10. GIEBISCH, G.: Contribution of measurements of electrical phenomena to our knowledge of renal electrolyte transport. *Progr Cardiovasc Dis* 3: 463, 1961.
11. SELKURT, E. E.: Effect of pulse pressure and mean arterial pressure modification on renal hemodynamics and electrolyte and water excretion. *Circulation* 4: 541, 1951.
12. SELKURT, E. E.: Renal clearance of sodium in the dog: Effect of increasing sodium load on reabsorptive mechanism. *Amer J Physiol* 162: 639, 1950.
13. THURAU, K., AND KRAMER, K.: Der Einfluss des Gefasstonus und des Hämatozit der Perfusion-Flüssigkeit auf die Autoregulation des Nierenkreislaufes. *Pflueger Arch Ges Physiol* 268: 43, 1958-1959.
14. GRODINS, F. S.: *Control Theory and Biological Systems*. New York, Columbia University Press, 1963.
15. SELKURT, E. E.: Effect of ureteral blockade on renal blood flow and urinary concentrating ability. *Amer J Physiol* 205: 286, 1963.

## Discussion

*Dr. Carl W. Gottschalk:* The hypothesis of Dr. Guyton reminds me of one proposed three years ago by Drs. Leyssac and Bojesen in Copenhagen (personal communication). These investigators were also intrigued by the unusual anatomical structure of the juxtaglomerular apparatus and its possible functional significance. They proposed that the secretion of angiotensin is regulated by the difference in hydrostatic pressure between the distal convolution and the adjacent afferent arteriole, so that the greater the difference in pressure, the greater the secretion of angiotensin. They believe that the direct effect of angiotensin is to decrease the activity of the sodium pump in the proximal convolution, which is opposite to the effect angiotensin would have by stimulation of adrenal cortical secretion. Secretion of angiotensin in response to an increased difference in pressure between the distal convolution and afferent arteriole would result in diminution of sodium reabsorption in the proximal convolution and increased tubular flow and pressure in the distal con-

volution. They consider that the major physiological function of angiotensin is to maintain the intratubular pressure and thereby secure a constant load of sodium to the distal parts of the nephron.

*Dr. Ewald E. Selkurt:* If I remember correctly, this idea goes back some years. Did not Goormaghtigh, when he called attention to the juxtaglomerular apparatus, think in terms of sampling by the macula densa of the distal nephron fluid, and from this, adjusting the setting of the afferent arterioles? This was elaborated on by McManus,<sup>†</sup> and more recently, by Tobian.<sup>‡</sup> I agree that this mechanism is an important one that needs further exploration.

\* Goormaghtigh, D. N.: L'appareil neuro-myo-artériel juxta-glomérulaire du rein: Ses réactions en pathologie et ses rapports avec le tube urinaire. *C R Soc Biol (Paris)* 124: 293, 1937.

† McManus, J. F. A.: The juxtaglomerular complex. *Lancet* 2: 394, 1942.

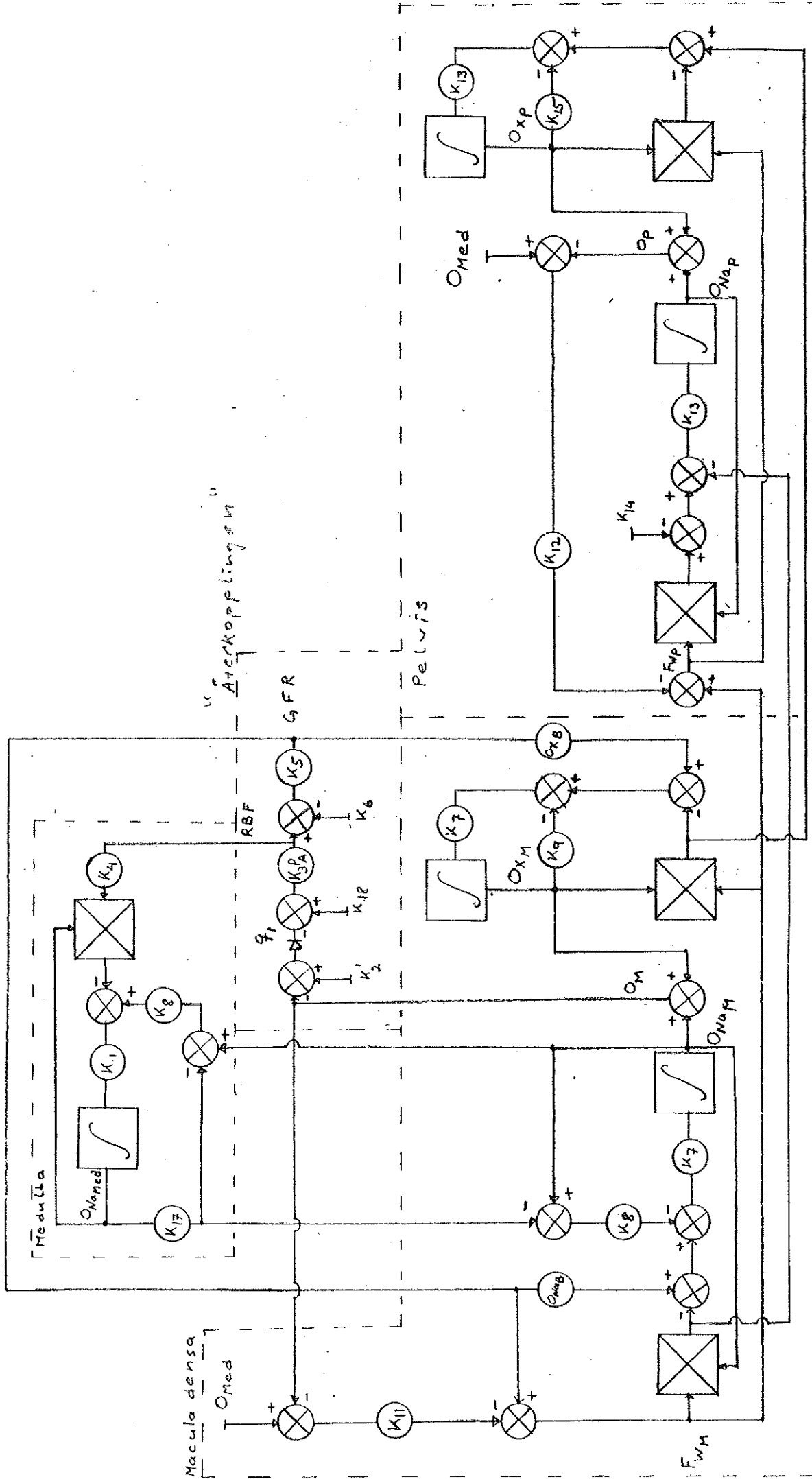
‡ Tobian, L.: Physiology of the juxtaglomerular cells. *Ann Int Med* 52: 395, 1960.

Förklaring av variabel- och parameterförkortningar samt av konstanter med enkel fysikalisk tolkning.

<u>Beteckning</u>	<u>Sort</u>	<u>Storhet</u>
RBF	ml/sek	Renala blodflödet, blodflödet till njuren
GFR	"	Glomerulära filtrationshastigheten
$F_{WM}$	"	Vattenflödet genom macula densa
$F_{WP}$	"	" " pelvis
$O_M$	mosm/l	Totalkoncentrationen (osmolaliteten) i macula densa
$O_{Na}$ , $O_x$	"	Totalkoncentration av resp. Na och X. <sup>o)</sup>
$O_{Med}$	"	Totalkoncentrationen (osmolaliteten) i medulla
$O_P$	"	" " " i pelvis
$O_{NaM}$	"	Natriumkoncentration i macula densa <sup>x)</sup>
$O_{NaP}$	"	" i pelvis
$O_{NaMed}$	"	" i medulla
$O_{NaB}$	"	" i blodet
$O_{X_M}$	"	Koncentrationen av svårresorberbara ämnen i macula densa
$O_{X_P}$	"	Koncentrationen av svårresorberbara ämnen i pelvis
$O_{X_B}$	"	Koncentrationen av svårresorberbara ämnen i blodet
$P_A$	mm Hg	Artärtrycket
$\frac{1}{k_7}$	ml	Macula densas volym
$\frac{1}{k_1}$	ml	Medullas volym
$\frac{1}{k_{13}}$	ml	Pelvis volym
$\frac{1}{k_{17}}$		Det antal gånger $Na^+$ kan koncentreras då det absorberas från Henles slinga till medullan.
$k_4$		Den bråkdel av RBF som går genom vasa recta.
$k_6$	ml/sek	Det RBF för vilket GFR blir noll.
$k_{14}$	$\frac{mosm \cdot ml}{s \cdot l}$	Absorptionshastigheten av $Na^+$ i pelvis för en given aldosteron koncentration.

x) Egentligen koncentrationen av  $Na^+$  samt de joner som normalt absorberas tillsammans med  $Na^+$ .

o) X är en beteckning för de svårresorberbara ämnena.



Konstantvärden

De i ekvationerna ingående konstanterna är:

$k_1$	= 0,04	$\text{ml}^{-1}$
$k_2^1$	= 130	$\text{mosm/l}$
$k_3^{PA}$	= 0,6061	$\text{ml} \cdot \text{l}$ $\text{sek mosm.}$
$k_4$	= 0,03187	
$k_5$	= 0,25	
$k_6$	= 11,67	$\text{ml/sek}$
$k_7$	= 0,04	$\text{ml}^{-1}$
$k_8$	= 191,2	$\text{ml/sek}$
$k_9$	= 0,4	$\text{ml/sek}$
$k_{11}$	= 0,00174	$\text{ml} \cdot \text{l/mosm} \cdot \text{sek}$
$k_{12}^{\log ADH}$	= $3,05 \cdot 10^{-4}$	$\text{ml} \cdot \text{l/mosm} \cdot \text{sek}$
$k_{13}$	= 0,08	$\text{ml}^{-1}$
$k_{14}$	= 6,26	$\text{mosm ml/l} \cdot \text{s}$
$k_{15}$	= $1,833 \cdot 10^{-2}$	$\text{ml/sek}$
$k_{17}$	= 0,05	
$k_{18}$	= 45	$\text{mosm/l}$

Hjälpsvariablerna  $q_1 - q_{10}$  införes i ekvationerna.

1. 
$$q_1 = k_2^1 - O_M \quad \text{om } (k_2^1 - O_M) \geq 0$$

$$= 0 \quad \text{om } (k_2^1 - O_M) < 0$$
2. 
$$RBF = k_3^P A (k_{18} - q_1)$$
3. 
$$GFR = k_5 (RBF - k_6)$$
4. 
$$q_2 = O_{Na_M} - k_{17} O_{Na_{Med}}$$
5. 
$$q_3 = O_{Na_M} \cdot F_M$$
6. 
$$\frac{d}{dt} O_{Na_M} = k_7 \cdot O_{Na_B} \cdot GFR - k_7 \cdot k_8 \cdot q_2 - k_7 \cdot q_3$$
7. 
$$q_4 = O_{X_M} \cdot F_{W_M}$$
8. 
$$\frac{d}{dt} O_{X_M} = k_7 \cdot O_{X_B} \cdot GFR - k_7 \cdot k_9 \cdot O_{X_M} - k_7 \cdot q_4$$
9. 
$$q_5 = O_{Med} - O_M$$
10. 
$$F_{W_M} = GFR - k_{11} q_5$$
11. 
$$q_6 = O_{Na_M} - k_{17} O_{Na_{Med}}$$
12. 
$$q_7 = O_{Na_{Med}} \cdot RBF$$
13. 
$$\frac{d}{dt} O_{Na_{Med}} = k_1 k_8 q_6 - k_1 k_4 \cdot q_7$$
14. 
$$O_M = O_{Na_M} + O_{X_M}$$
15. 
$$q_8 = O_{Na_P} \cdot F_{W_P}$$
16. 
$$\frac{d}{dt} O_{Na_P} = k_{13} \cdot q_3 - k_{13} \cdot k_{14} - k_{13} q_8$$
17. 
$$q_9 = O_{X_P} \cdot F_{X_P}$$

$$18. \quad \frac{d}{dt} O_{X_P} = k_{13} q_4 - k_{13} k_{15} O_{X_P} - k_{13} q_9$$

$$19. \quad q_{10} = O_{Med} - O_P$$

$$20. \quad F_{W_P} = F_{W_M} - k_{12} \log ADH \cdot q_{10}$$

$$21. \quad O_P = O_{Na_P} + O_{X_P}$$



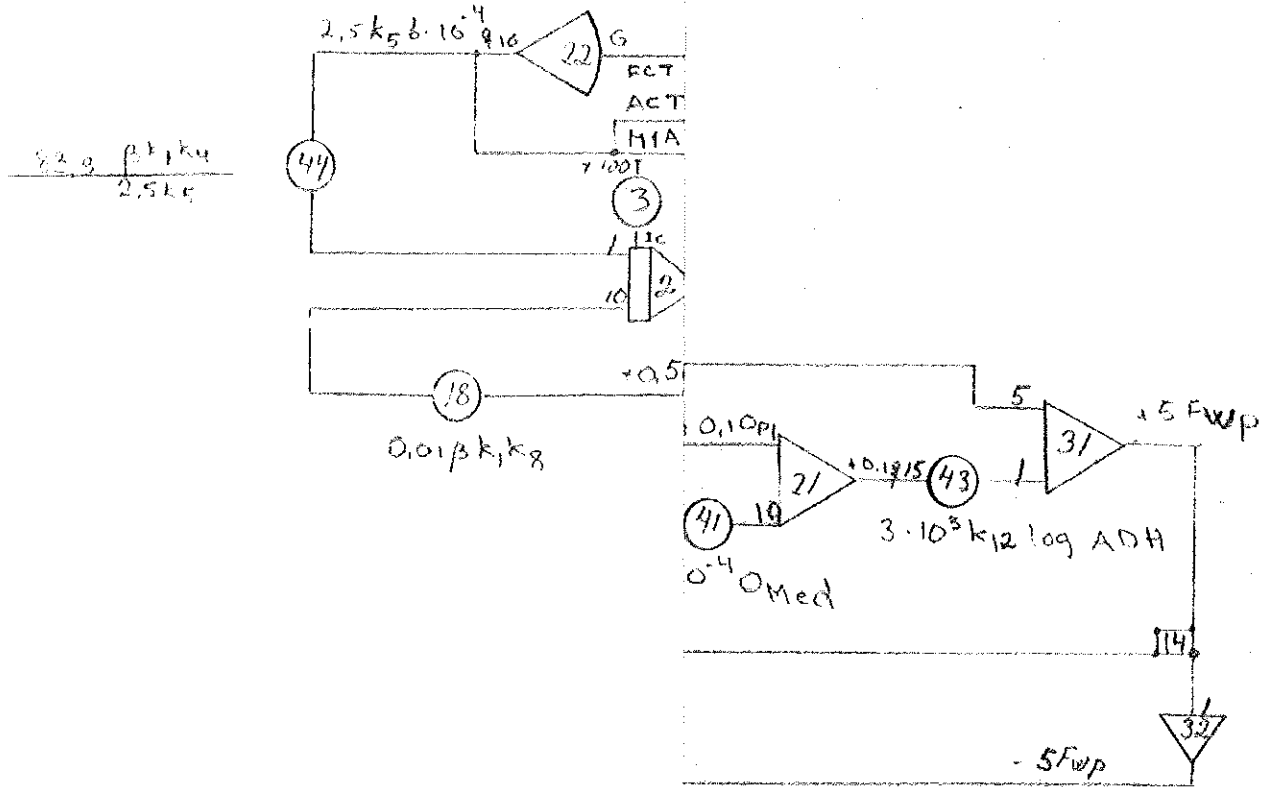
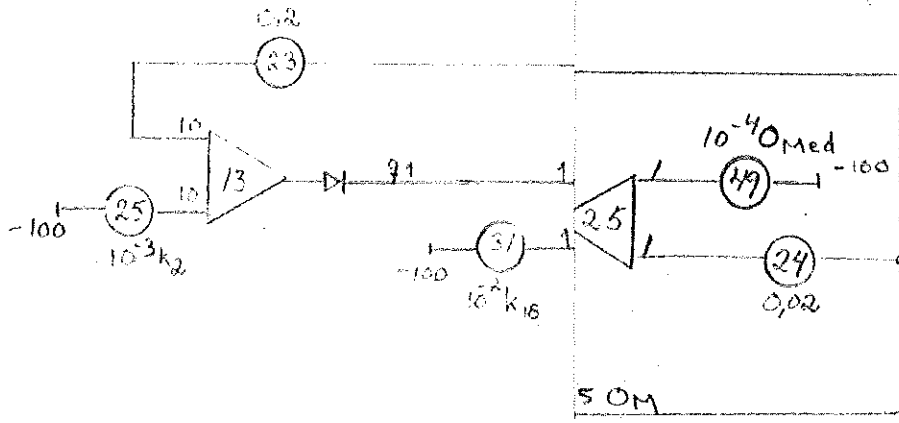
Korttidsreglering av njurfunktionen vid blodtrycksvariationer.			Datum		Kopplingspanel			
			Uttärdad		A	B	C	D
Variabel	Max. värde	Skalfaktor (Volt/enhet)	Maslinvariabel (volt)	Anm.				
GFR		60,0,5=30	30 GFR					
RBF		60,0,02. .2,5kg=0,75	0,75 RBF					
$O_H$		0,5	0,5 $O_H$					
$O_{Na_M}$		0,5	0,5 $O_{Na_M}$					
$O_{X_M}$		0,5	0,5 $O_{X_M}$					
$O_P$		0,1	0,1 $O_P$					
$O_{Na_P}$		0,1	0,1 $O_{Na_P}$					
$O_{X_P}$		0,1	0,1 $O_{X_P}$					
$O_{Na_{Hed}}$		0,05	0,05 $O_{Na_{Hed}}$					
$F_{W_M}$		60	60 $F_{W_M}$					
$F_{W_P}$		60,5	300 $F_{W_P}$					
$q_1$		1	$q_1$					
$q_2$		1	$q_2$					
$q_3$		0,3	0,3 $q_3$					
$q_4$		0,3	0,3 $q_4$					
$q_5$		0,01	0,01 $q_5$					
$q_6$		0,5	0,5 $q_6$					
$q_7$		60,10 <sup>-5</sup> .2. .5.k <sub>7</sub> =3,75. .10 <sup>-4</sup>	3,75 . 10 <sup>-4</sup> $q_7$					
$q_8$		0,3	0,3 $q_8$					
$q_9$		0,3	0,3 $q_9$					
$q_{10}$		0,1	0,1 $q_{10}$					



## Skalade ekvationer

1.  $[q_1] = 10^{-3} k_2 [100] - 2 [0,5 \ 0_M]$  om  $10^{-2} k_2 [100] - 2 [0,5 \ 0_M] \geq 0$   
 $= 0$  --- --- --- ---  $< 0$
2.  $[2,5 k_5 \ 60 \cdot 0,02 \text{ RBF}] = 1,2 k_3 P_A(0,01 \cdot k_{18} [100] - [q_1]) \cdot 2,5 \cdot k_5$
3.  $[60 \cdot 0,5 \text{ GFR}] = 2,5 \cdot k_5 (10 \cdot [60 \cdot 0,02 \text{ RBF}] - 0,12 k_6 [100])$
4.  $[q_2] = 2 [0,5 \ 0_{Na_M}] - 20 k_{17} [0,05 \ 0_{Na_{Med}}]$
5.  $[0,3 \ q_3] = \frac{[0,5 \ 0_{Na_M}] [60 \ F_{W_M}]}{100}$
6.  $\frac{d}{dt} [0,5 \ 0_{Na_M}] = 1,67 \cdot 10^{-2} \beta^1 k_7 0_{Na_B} [60 \cdot 0,5 \text{ GFR}] - 0,5 \beta^1 k_7 k_8 [q_2] -$   
 $- 1,67 \beta^1 k_7 [0,3 \ q_3]$
7.  $[0,3 \ q_4] = \frac{[0,5 \ 0_{X_M}] [60 \ F_{W_M}]}{100}$
8.  $\frac{d}{dt} [0,5 \ 0_{X_M}] = 1,67 \cdot 10^{-2} \beta^1 k_7 0_{X_B} [60 \cdot 0,5 \text{ GFR}] - \beta^1 k_7 k_9 [0,5 \ 0_{X_M}] -$   
 $- 1,67 \beta^1 k_7 [0,3 \ q_4]$
9.  $[0,01 \ q_5] = 10^{-4} 0_{Med} [100] - 0,02 [0,5 \ 0_M]$
10.  $[60 \ F_{W_M}] = 2 [60 \cdot 0,5 \text{ GFR}] - 6 \cdot 10^3 k_{11} [0,01 \cdot q_5]$
11.  $[0,5 \ q_6] = [0,5 \ 0_{Na_M}] - 10 k_{17} [0,05 \ 0_{Na_{Med}}]$
12.  $[2,5 \ k_5 \ 6 \cdot 10^{-4} \ q_7] = \frac{[0,05 \ 0_{Na_{Med}}] [0,02 \cdot 60 \cdot \text{RBF} \cdot 2,5 \cdot k_5]}{100}$
13.  $\frac{d}{dt} [0,05 \ 0_{Na_{Med}}] = 0,1 \beta^1 k_1 k_8 [0,5 \ q_6] - \frac{83,3 \cdot \beta^1 \cdot k_1 \cdot k_4}{2,5 \ k_5} [6 \cdot 10^{-4} \ q_7 \ 2,5 \ k_5]$
14.  $[0,5 \ 0_M] = [0,5 \ 0_{Na_M}] + [0,5 \ 0_{X_M}]$
15.  $[0,3 \ q_8] = \frac{[60 \cdot 5 \ F_{W_P}] \cdot [0,1 \cdot 0_{Na_P}]}{100}$

16. 
$$\frac{d}{dt} [0,1 \ 0_{Na_P}] = 0,333 \beta^1 k_{13} \cdot [0,3 \ a_3] - 10^{-3} \beta^1 k_{13} k_{14} [100] - 0,333 \beta^1 k_{13} \cdot [0,3 \ a_8]$$
17. 
$$[0,3 \ a_9] = \frac{[0,1 \ 0_{X_P}] [60 \cdot 5 \cdot F_{W_P}]}{100}$$
18. 
$$\frac{d}{dt} [0,1 \ 0_{X_P}] = 0,333 \beta^1 k_{13} [0,3 \ a_6] - \beta^1 k_{13} k_{15} [0,1 \ 0_{X_P}] - 0,333 \beta^1 k_{13} [0,3 \ a_9]$$
19. 
$$[0,1 \ a_{10}] = 10^{-3} 0_{Med} [100] - [0,1 \ 0_P]$$
20. 
$$[60 \cdot 5 \ F_{W_P}] = 5 [60 \ F_{W_M}] - 3 \cdot 10^3 k_{12} \log ADH [0,1 \ a_{10}]$$
21. 
$$[0,1 \ 0_P] = [0,1 \ 0_{Na_P}] + [0,1 \cdot 0_{X_P}]$$



$$\frac{22 \text{ g } \mu \text{ k } \mu \text{ k } \mu}{2,5 \text{ k } \mu}$$



Potentiometerlista TCS/A92.00.68:489

						Datum				Kopplingspanel					
						Utförd				A	B	C	D		
Nr	±	Inst.			Ing.	Parameter	Anm.	Nr	±	Inst.			Ing.	Parameter	Anm.
1							21		0	0	1	6	1/A10	$10^{-3} \cdot k_{13} \cdot k_{14} / \beta$	
2							22								
3		4	5	0	0	1C/A2	$5 \cdot 10^{-4} (O_{NaHed}) \circ$		23	2	0	0	0	10/A13	
4									24	0	2	0	0	1/A25	
5									25	1	3	0	0	10/A13	$k_2 \cdot 10^{-3}$
6		5	0	0	0	1/A9	$10 k_{17}$		26	0	4	0	0	1/A14	$1,67 \cdot 10^{-2} \cdot k_7 \cdot O_{XB} / \beta$
7									27	3	5	0	0	1C/A14	$5 \cdot 10^{-3} (O_{XH}) \circ$
8									28	0	4	8	0	1/A14	$k_7 \cdot k_9 / \beta$
9									29						
10									30					10/A17	$3 \cdot k_3 \cdot k_5 \cdot P_A$
11		2	4	0	0	1C/A06	$5 \cdot 10^{-3} (O_{NaH}) \circ$		31	4	5	0	0	1/A16	$k_{18} \cdot 10^{-2}$
12									32						
13									33	0	8	7	5	10/A17	$3 \cdot 10^{-2} \cdot k_5 \cdot k_6$
14									34	0	8	0	0	1/A18	$0,333 \cdot k_{13} / \beta$
15									35	4	0	0	0	1C/A18	$10^{-3} (O_{XP}) \circ$
16		5	7	3	6	1/A6	$0,5 k_7 \cdot k_8 / \beta$		36	0	0	4	4	1/A18	$k_{13} \cdot k_{15} / \beta$
17									37						
18		2	2	9	4	10/A2	$0,1 \cdot k_1 \cdot k_8 / \beta$		38						
19		2	0	0	0	1C/A10	$10^{-3} (O_{Nap}) \circ$		39						
20		0	8	0	0	1/A10	$0,333 \cdot k_{13} / \beta$		40						

Ann.



Potentiometerlista TCS/A92.00.68:489

						Datum				Kopplingspanel					
						Utfördad				A	B	C	D		
Nr	±	Inst.			Ing.	Parameter	Ann.	Nr	±	Inst.			Ing.	Parameter	Ann.
41		1	2	0	0	10/A21	$10^{-4} O_{Med}$		61						
42									62						
43		9	1	5	0	1/A31	$3 \cdot 10^{-3} k_{12} \log ADH$		63						
44		5	0	8	0	1/A2	$83,3 k_1 \cdot k_4 / \beta \cdot 2,5, k_5$		64						
45									65						
46									66						
47									67						
48									68	2	0	0	0	1/A14	$1,67 \cdot k_7 / \beta$
49		1	2	0	0	1/A25	$10^{-4} O_{Med}$		69						
50		6	9	5	3	15/A27	$6 \cdot 10^{-3} \cdot k_{11}$		70						
51									71						
52		2	0	0	0	1/A6	$1,67 \cdot k_7 / \beta$		72						
53									73						
54									74						
55									75						
56									76	0	8	0	0	1/A18	$0,333 \cdot k_{13} / \beta$
57									77						
58		5	6	0	0		$1,67 \cdot 10^{-2} \cdot k_7 O_{NaB} / \beta$		78						
59									79						
60		0	8	0	0	1/A10	$0,333 \cdot k_{13} / \beta$		80						
Ann.															

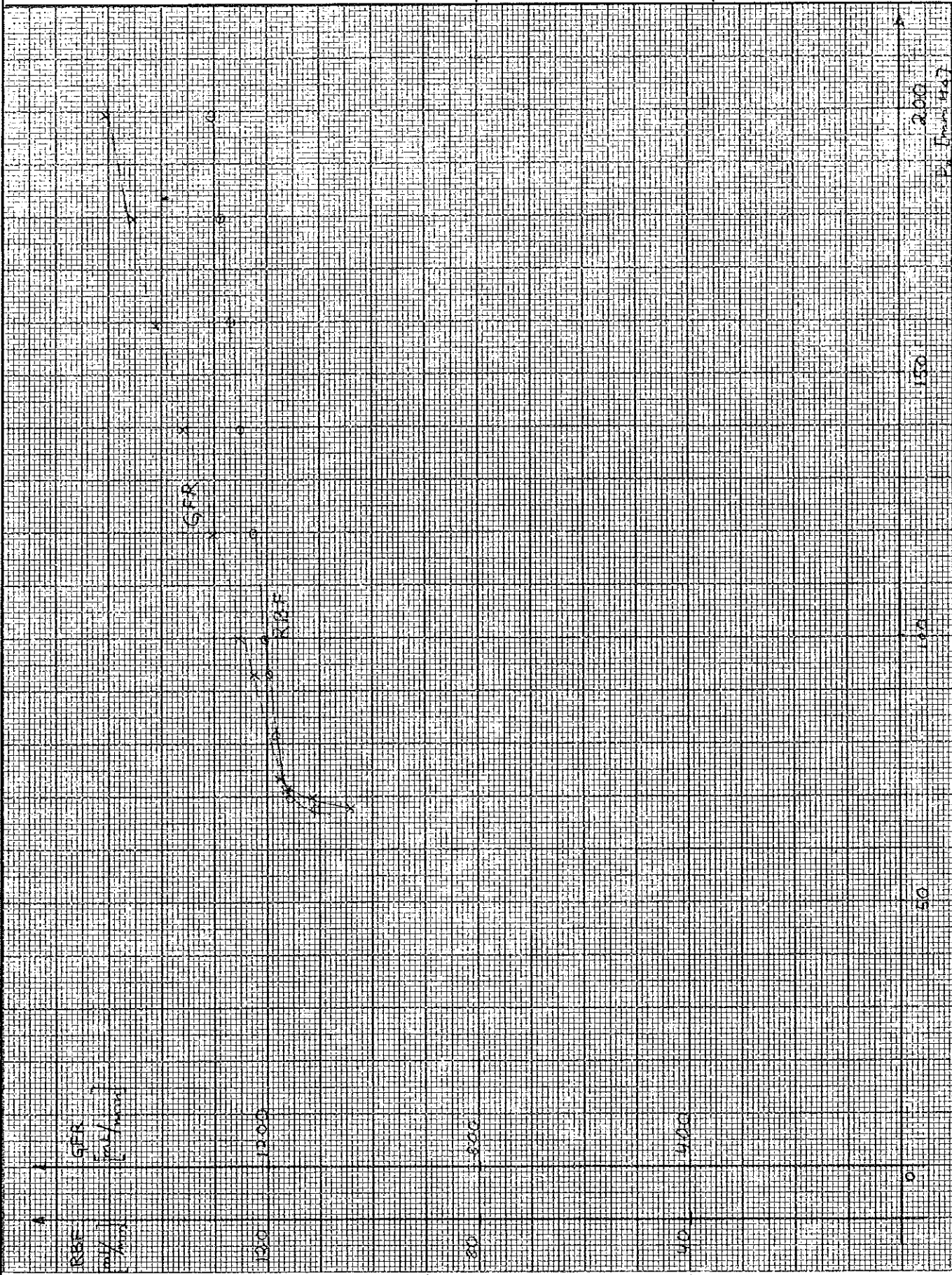
V004 IN 5007940 d errors



# Diagramblad

Reg. nr  
TCS/A92.00.68:489 Bil.70  
Blad 66

Avsör	Datum	Bearbetad/datum, sign.
	Utfördad	Kontrollerad/datum, sign.
	Godkänd	



4013 IN 340130 1.000x50 5. 62 551.631



# Potentiometerlista

TGS/A92.00.68:489

						Datum				Kopplingspanel					
						Utfördad				A	B	C	D		
Nr	±	Inst.			Ing.	Parameter	Ann.	Nr	±	Inst.			Ing.	Parameter	Ann.
1		2	8	0	0	1/A1		21							
2		6	2	5	0	5/A2		22							
3								23							
4		0	4	0	0	1/A9		24							
5								25							
6								26		0	3	2	0	1/P27	
7		3	1	9	0	1/A4		27		0	5	0	0	1/A14	
8								28							
9								29							
10								30							
11		5	6	0	0	1/A5		31							
12		2	4	0	0	IC/A5		32							
13		3	5	0	0	IC/A9		33		0	0	4	4	1/A16	
14		4	5	0	0	IC/A4		34		4	0	0	0	IC/A16	
15								35							
16								36		5	0	0	0	1/A19	
17								37		1	2	0	0	5/A19	
18								38		1	8	3	0	10/A20	
19								39							
20								40							

V06- 5007940 b s rions



Problem nr

Blad

70

Bil. 1

# Potentiometerlista

TCS/A92.00.68:489

						Datum				Kopplingspanel					
						Utförd				A	B	C	D		
Nr	±	Inst.			Ing.	Parameter	Ann.	Nr	±	Inst.			Ing.	Parameter	Ann.
41		1	0	0	0	1/A34		61							
42		2	0	0	0	1/A5		62	6	8	8	0	1/A32		
43		2	0	0	0	1/A14		63							
44								64							
45								65							
46								66							
47								67	2	0	0	0	1/A9		
48								68	4	0	0	0	10/A14		
49								69							
50								70							
51		7	5	0	0	10/A51		71							
52								72							
53		6	5	0	0	10/A12		73	0	8	0	0	1/A14		
54								74	1	0	0	0	1/A38		
55		0	4	8	0	1/A9		75							
56								76	4	0	0	0	10/A16		
57		1	0	0	0	1/A29		77	0	8	0	0	1/A16		
58		1	2	0	0	5/A29		78	5	0	0	0	1/A39		
59		2	0	9	0	10/A13		79							
60								80							

Ann.



Referenser

- ref. 1. A.C. Guyton, J.B. Langston och G. Navar  
 Theory for Renal Autoregulation by feedback at the Juxtaglomerular Apparatus  
 Circulations Research, suppl. I, Vol XIV and XV  
 Augusti 1964
- ref. 2. A.C. Guyton  
 Textbook of Medical Physiology third edition, illustrated  
 W.B. Saunders Company  
 Philadelphis and London,  
 April 1966
- ref. 3. Lars Thorén  
 Vätsketransport  
 Almqvist och Wiksell
- ref. 4. CIBA-Produkten Aktiebolag  
 Njuren och dess funktioner  
 Kap. 1 av professor G. Wolf-Heideggen  
 Kap. 2 av docent O. Heidenreich  
 Augusti 1960.

## KAP III UTVIDGAD KORTTIDSREGLERANDE MODELL

1. Inledning

I den i föregående kapitel behandlade njurmodellen har transientförloppet efter pålagd störning inte studerats. Detta förlopp kan inte heller antas överensstämma särskilt väl med fysiologiskt riktiga förhållanden. Skälen till detta är, att hänsyn inte tagits till skilda funktionssätt för njurkanalens olika delar. Detta gäller speciellt tvåvägsdiffusionen av ämnen mellan njurkanal och interstitiell vätska. Ej heller den stora variationen i osmolalitet hos njurkanalens omgivning har beaktats.

För att få ett fysiologiskt riktigare uppförande av systemet från det störningen lägges på till dess steady-statetillstånd uppnåtts samt, för att, om möjligt, få kvantitativt bättre resultat än vid simuleringen i föregående kapitel, göres i detta kapitel en utvidgad modell av njuren.

## 2. Uppdelning av njurkanalen i funktionella enheter.

Som grund för den utvidgade korttidsreglerande modellen kvarstår Guytons system. Detta, som innehåller 4 compartments, utvidgas nu till att omfatta 8.

Dessa olika compartments är:

glomerulus, proximala tubulus, nedåtgående delen av Henles slinga, uppåtgående delen av Henles slinga, distala tubulus fram till macula densa, resterande delen av distala tubulus jämte samlingsröret, cortex samt medullan. Motiven för denna nya uppdelning är följande.

I glomerulus sker den filtration av blodet som till resultat ger primärurinen. Detta är en process helt skild från de övriga, vilket medför en särskild compartment, (identiskt med Guytons system).

I proximala tubulus sker en kvantitativt tämligen likartad återresorption av vatten (passivt),  $\text{Na}^+$  (aktivt) samt svårresorberbara ämnen (passivt). Den funktionella entydigheten motiverar en ny compartment.

Henles slinga kan funktionsmässigt delas upp i två delar. I den nedstigande delen secernerar  $\text{Na}^+$  medan vatten från denna del passivt transporteras till medullan. Ut ur den uppåstigande delen transporteras  $\text{Na}^+$  aktivt varvid mycket litet vatten medföljer. De olika funktionssätten för Henles slingas båda delar motiverar att denna delas upp i två compartments.

Macula densa är den punkt, varifrån den osmotiska återkopplingen anses påverka det renala blodflödet. Distala tubulus har utefter sin längd ett likformigt funktions sätt, vatten återresorberas passivt och  $\text{Na}^+$  aktivt. För att så noggrant som möjligt ange osmolaliteten vid macula densa har en särskild compartment, som bara omfattar distala tubulus fram till återkopplingspunkten, införts.

För de fyra beskrivna delarna av njurkanalen gäller även att de fysiologiskt utgör mycket väldefinierbara enheter.

Den resterande delen av njurkanalen, distala tubulus från macula densa samt samlingsröret, har i sina två delar något olika funktionssätt.

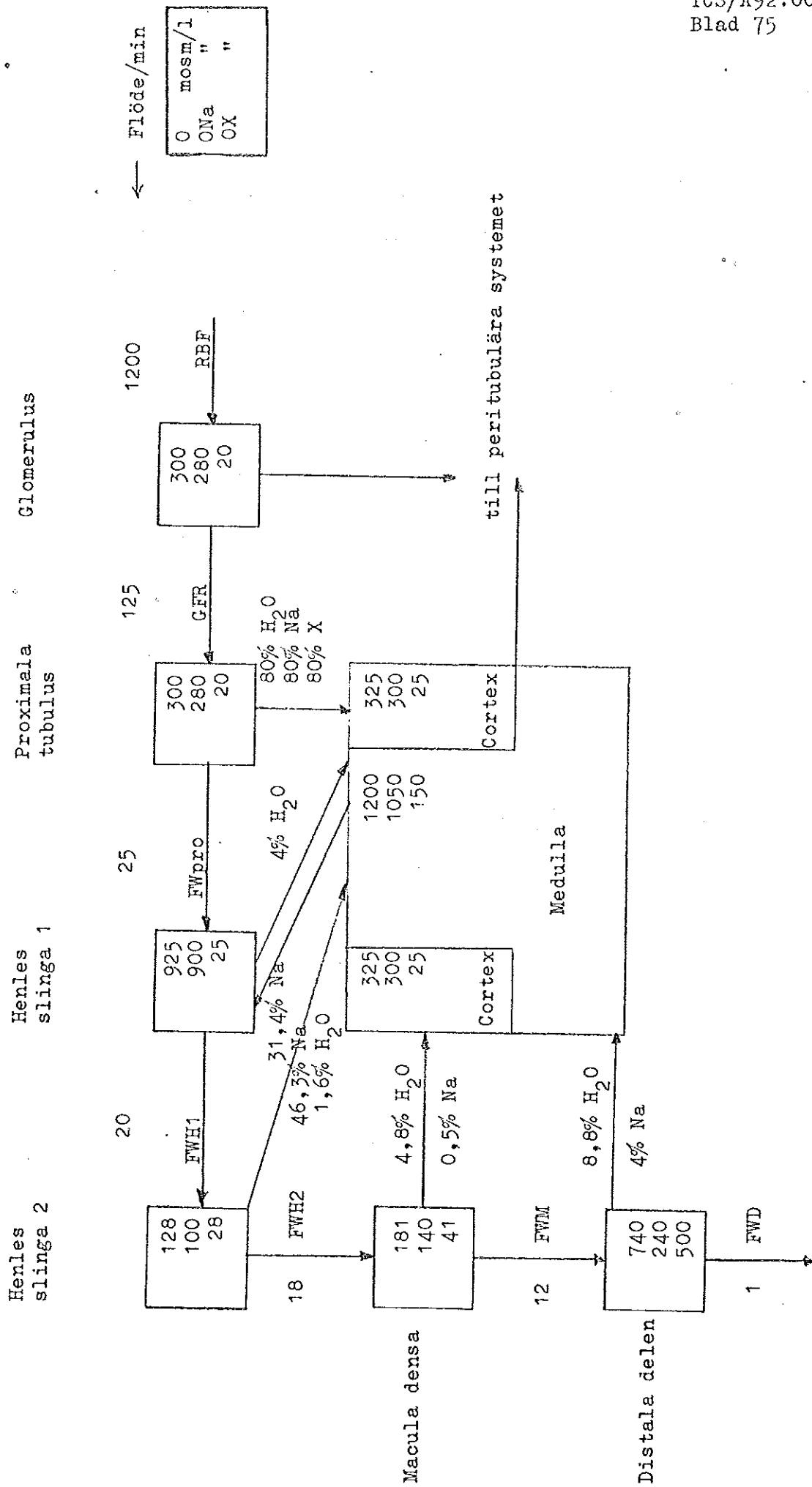
I distala tubulus sker en aktiv återresorption av  $\text{Na}^+$  och en passiv av vatten. I samlingsrören utbytes  $\text{Na}^+$  mot  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$  och  $\text{NH}_3$ , samt återresorberas vatten passivt.

Om man emellertid ser funktionssättet mot bakgrunden av slutkoncentrationen för de svårresorberbara ämnena, vilka är de mest intressanta i denna del, kan de två i njurkanalen ingående delarna anses fungera likartat. Detta motiverar att de tillsammans får bilda en compartment.

Till sist delas njurkanalens omgivning upp i två compartments vilket motiveras av den stora skillnad i osmolalitet som råder mellan cortex och medulla.

Skillnaderna mellan Guytons modell och den utvidgade är då principiellt tre.

1. Guyton har behandlat njurkanalen från glomerulus fram till macula densa som en funktionell enhet, nu delas den upp i fyra.
2. Guyton har angivit omgivande förhållanden med en compartment, medan dessa nu anges med två compartments.
3. Guyton har endast beaktat ämnestransporten ut ur njurkanalen, medan transporten in i Henles slinga nu även medtagits.



Siffrorna i compartments avser total- och ämneskoncentrationer, se compartment längst till höger.

### 3. Modellens matematiska uppbyggnad.

#### 3.1 Ekvationshärledning

Ekvationerna uppställs enligt samma compartment-resonemang som i föregående modell. Se fig. 1. Beteckningar finns i bilaga 3.

#### Återkopplingen

$$(1) \quad \begin{aligned} RBF &= K1PA (KBRYT - Q1) \\ Q1 &= K2 - OM \text{ om } (K2 - OM) \geq 0 \\ Q1 &= 0 \quad \text{om } (K2 - OM) < 0 \end{aligned}$$

Samma återkoppling som i föregående modell.

#### Glomerulus

$$(2) \quad GFR = K3 (RBF - K4)$$

Samma filtrationsekvation som i föregående modell.

#### Proximala tubulus

##### Na

$$(3) \quad \frac{1}{K5} \frac{d}{dt} ONAPRO = GFR \cdot ONAB - FWPRO \cdot ONAPRO - K6(ONAPRO - K7ONACOR)$$

Den sista termen innebär en aktiv transport av  $Na^+$  från proximala tubulus till cortex.

##### X

$$(4) \quad \frac{1}{K5} \frac{d}{dt} OXPRO = GFR \cdot OXB - FWPRO \cdot OXPRO - K8 \cdot OXPRO$$

Den sista termen innebär en passiv transport av X från proximala tubulus till cortex.

##### H<sub>2</sub>O

$$(5) \quad FWPRO = GFR - K9 (OCOR - OPRO)$$

Vattenabsorptionen till cortex är proportionell mot skillnaden i osmolalitet mellan proximala tubulus och cortex.

#### Henles slinga 1

##### Na

$$(6) \quad \frac{1}{K10} \frac{d}{dt} ONAH1 = FWPRO \cdot ONAPRO - FWH1 \cdot ONAH1 + K11(ONAME - ONAH1)$$

Den sista termen innebär en passiv transport av  $Na^+$  till medulla.

$\underline{X}$ 

$$(7) \quad \frac{1}{K10} \frac{d}{dt} OXH1 = FWPRO.OXPRO - FWH1.OXH1$$

 $\underline{H_2O}$ 

$$(8) \quad FWH1 = FWPRO - K12(OME - OH1)$$

Vattenabsorptionen till medulla är proportionell mot osmolalitetsskillnaden i Henles slinga och medulla.

### Henles slinga 2

 $\underline{Na}$ 

$$(9) \quad \frac{1}{K10} \frac{d}{dt} ONAH2 = FWH1.ONAH1 - FWH2.ONAH2 - K13(ONAH2 - K14.ONAME)$$

Borttransporten av  $Na^+$  till medullan sker medelst aktiv transport enligt sista termen.

 $\underline{X}$ 

$$(10) \quad \frac{1}{K10} \frac{d}{dt} OXH2 = FWH1.OXH1 - FWH2.OXH2$$

 $\underline{H_2O}$ 

$$(11) \quad FWH2 = FWH1 - K15(OME - OH2)$$

Se Henles slinga 1.

### Macula densa

 $\underline{Na}$ 

$$(12) \quad \frac{1}{K16} \frac{d}{dt} ONAM = FWH2.ONAH2 - FWM.ONAM - K17$$

K17 är den  $Na^+$ -mängd som absorberas vid konstant aldosteronkoncentration.

 $\underline{X}$ 

$$(13) \quad \frac{1}{K16} \frac{d}{dt} OXLI = FWH2.OXH2 - FWM.OXLI$$

 $\underline{H_2O}$ 

$$(14) \quad FWM = FWH2 - K18ADH(OCOR - OM)$$

Absorptionshastigheten av vatten är proportionell mot log ADH multiplicerat med den osmotiska gradienten mellan cortex och macula densa. (" $K18ADH$ " =  $K18 \log ADH$  = konstant).

Distala delen
Na

$$(15) \quad \frac{1}{K19} \frac{d}{dt} ONAD = FWM.ONAM - FWD.ONAD - K20$$

Se macula densa.

X

$$(16) \quad \frac{1}{K19} \frac{d}{dt} OXD = FWM.OXM - FWD.OXD$$

H<sub>2</sub>O

$$(17) \quad FWD = FWM - K21ADH(OME - OD)$$

Se macula densa. ("K21ADH" = K21 log ADH = konstant.)

Cortex
Na

$$(18) \quad \frac{1}{K22} \frac{d}{dt} ONACOR = K6(ONAPRO - K7ONACOR) - K23.RBF.ONACOR$$

Na<sup>+</sup>-transporten ut ur medulla till det peritubulära systemet är proportionell mot RBF multiplicerat med Na<sup>+</sup>-osmolaliteten i medulla, vilket är samma mekanism som i föregående modell.

Totalkoncentrationen

$$(19) \quad OCOR = ONACOR + OXCOR$$

Approximationen OXCOR = konstant införes här. Eftersom cortexvolymen är jämförelsevis stor, sker där ej några större koncentrationsförändringar. Dessutom är OXCOR liten jämfört med ONACOR, vilket motiverar approximationen.

Medulla

$$(20) \quad \frac{1}{24} \frac{d}{dt} ONAME = K13(ONAH2 - K14ONAME) - K25.RBF.ONAME$$

Se cortex.



Totalkoncentrationen

$$(21) \quad OME = ONAME + OXME$$

OXME = konstant med samma motiveringar gällande medulla och OXLE som i (19) ovan.

Följande totalkoncentrationer användes dessutom:

$$(22) \quad OPRO = ONAPRO + OXPRO$$

$$(23) \quad OH1 = ONAH1 + OXH1$$

$$(24) \quad OH2 = ONAH2 + OXH2$$

$$(25) \quad OM = ONAM + OXM$$

$$(26) \quad OD = ONAD + OXD$$

3.2 Ekvationsöversikt 1.

$$\frac{d(\text{ONAPRO})}{dt} = K5(\text{GFR} \cdot \text{ONAB} - \text{FWPRO} \cdot \text{ONAPRO} - K6(\text{ONAPRO} - K7 \cdot \text{ONACOR}))$$

$$\frac{d(\text{OXPRO})}{dt} = K5(\text{GFR} \cdot \text{OXB} - \text{FWPRO} \cdot \text{OXPRO} - K8 \cdot \text{OXPRO})$$

$$\frac{d(\text{ONAM1})}{dt} = K1T(\text{FWPRO} \cdot \text{ONAPRO} - \text{FWH1} \cdot \text{ONAH1} + K11(\text{ONAME} - \text{ONAM1}))$$

$$\frac{d(\text{OXH1})}{dt} = K1T(\text{FWPRO} \cdot \text{OXPRO} - \text{FWH1} \cdot \text{OXH1})$$

$$\frac{d(\text{ONAH2})}{dt} = K10(\text{FWH1} \cdot \text{ONAH1} - \text{FWH2} \cdot \text{ONAH2} - K13(\text{ONAH2} - K14 \cdot \text{ONAME}))$$

$$\frac{d(\text{OXH2})}{dt} = K10(\text{FWH1} \cdot \text{OXH1} - \text{FWH2} \cdot \text{OXH2})$$

$$\frac{d(\text{ONAM})}{dt} = K16(\text{FWH2} \cdot \text{ONAH2} - \text{FWM} \cdot \text{ONAM} - K17)$$

$$\frac{d(\text{ONAD})}{dt} = K19(\text{FWM} \cdot \text{ONAM} - \text{FWD} \cdot \text{ONAD} - K20)$$

$$\frac{d(\text{OXD})}{dt} = K19(\text{FWM} \cdot \text{OXM} - \text{FWD} \cdot \text{OXD})$$

$$\frac{d(\text{ONACOR})}{dt} = K22(K6 \cdot (\text{ONAPRO} - K7 \cdot \text{ONACOR}) - K23 \cdot \text{RBF} \cdot \text{ONACOR})$$

$$\frac{d(\text{ONAME})}{dt} = K24(K13(\text{ONAH2} - K14 \cdot \text{ONAME}) - K25 \cdot \text{RBF} \cdot \text{ONAME})$$



RBF = K1PA(KBRYT-Q1)

Q1 = 0 om (K3-OM) 0

Q1 = K2-OM om (K2-OM) 0

GFR = K3(RBF-K4)

FWPRO = GFR-K9(OCOR-OPRO)

FWM1 = FWPRO-K12(OME-OM1)

FWH2 = FWH1-K15(OME-OH2)

FWM = FWH2-K18 lag ADH(OCOR-OM)

FWD = FWM-K21 lag ADH(OME-OD)

OCOR = ONACOR + OXCOR

OME = ONAME + OXME

OPRO = ONAPRO + OXPRO

OH1 = ONAH1 + OXM1

OH2 = ONAH2 + OXH2

OM = ONAM + OXM

OD = ONAD + OXD

Fortsättningsblad



Nya beteckningar för konstanter, parameter och variabler införes.

KonstanterK5 = 11<sup>=</sup> 21

ONAB = 12

K6 = 13<sup>=</sup> 112K7 = 14<sup>=</sup> 113

OXB = 22

K8 = 23

KIT = 31<sup>=</sup> 41K<sub>11</sub> = 32K<sub>10</sub> = 51<sup>=</sup> 61K<sub>13</sub> = 52<sup>=</sup> 122K<sub>14</sub> = 53<sup>=</sup> 123K<sub>16</sub> = 71<sup>=</sup> 81K<sub>17</sub> = 72

OXCOR = 211

OXME = 221

Parametern

P = KIPA

VariablerONAPRO = Z<sub>1</sub>OXPRO = Z<sub>2</sub>ONAH1 = Z<sub>3</sub>OXH1 = Z<sub>4</sub>ONAH2 = Z<sub>5</sub>OXH2 = Z<sub>6</sub>ONAM = Z<sub>7</sub>OXM = Z<sub>8</sub>ONAD = Z<sub>9</sub>OXD = Z<sub>10</sub>ONACOR = Z<sub>11</sub>ONAME = Z<sub>12</sub>RBF = Z<sub>13</sub>



K19	=	91	101	Q1	=	Z <sub>14</sub>
K20	=	92		GFR	=	Z <sub>15</sub>
K22	=	111		FWPRO	=	Z <sub>16</sub>
K23	=	114		FWH1	=	Z <sub>17</sub>
K24	=	121		FWH2	=	Z <sub>18</sub>
K25	=	124		FWM	=	Z <sub>19</sub>
KBRYT	=	131		FWD	=	Z <sub>20</sub>
K2	=	141		OCOR	=	Z <sub>21</sub>
K3	=	151		OME	=	Z <sub>22</sub>
K4	=	152		OPRO	=	Z <sub>23</sub>
K9	=	161		OH1	=	Z <sub>24</sub>
K12	=	171		OH2	=	Z <sub>25</sub>
K15	=	181		OM	=	Z <sub>26</sub>
K18 log ADH	=	191		OD	=	Z <sub>27</sub>
K21 log ADH	=	201				

Ekvationsöversikt 2.

$$z_1 = 11 ( 12 z_{15} - z_{16} z_1 - 13 (z_1 - 14 z_{11}))$$

$$z_2 = 21 ( 22 z_{15} - z_{16} z_2 - 23 z_2)$$

$$z_3 = 31 ( z_{16} \cdot z_1 - z_{17} z_3 + 32 (z_{12} - z_3))$$

$$z_4 = 41 ( z_{16} \cdot z_2 - z_{17} \cdot z_4)$$

$$z_5 = 51 ( z_{17} \cdot z_3 - z_{18} \cdot z_5 - 52 (z_5 - 53 \cdot z_{12}))$$

$$z_6 = 61 ( z_{17} \cdot z_4 - z_{18} \cdot z_6)$$

$$z_7 = 71 ( z_{18} \cdot z_5 - z_{19} \cdot z_7 - 72)$$

$$z_8 = 81 ( z_{18} \cdot z_6 - z_{19} \cdot z_8)$$

$$z_9 = 91 ( z_{19} \cdot z_7 - z_{20} \cdot z_9 - 92)$$

$$z_{10} = 101 ( z_{19} \cdot z_8 - z_{20} \cdot z_{10})$$

$$z_{11} = 111 ( 112 \cdot (z_1 - 113 z_{11}) - 114 \cdot z_{13} \cdot z_{11})$$

$$z_{12} = 121 ( 122 (z_5 - 123 z_{12}) - 124 \cdot z_{13} \cdot z_{12})$$

$$z_{13} = P ( 131 - z_{14} )$$

$$z_{14} = 141 - z_{26} \text{ om } 141 - z_{26} \quad 0$$

$$= 0 \quad \text{om } 141 - z_{26} \quad 0$$

$$z_{15} = 151 (z_{13} - 152)$$

$$z_{16} = z_{15} - 161 (z_{21} - z_{23})$$

$$z_{17} = z_{16} - 171 (z_{22} - z_{24})$$

$$z_{18} = z_{17} - 181 (z_{22} - z_{25})$$

$$z_{19} = z_{18} - 191 (z_{21} - z_{26})$$

$$z_{20} = z_{19} - 201 (z_{22} - z_{27})$$

$$z_{21} = z_{11} + 211$$

$$z_{22} = z_{12} + 221$$

$$z_{23} = z_1 + z_2$$

$$z_{24} = z_3 + z_4$$

$$z_{25} = z_5 + z_6$$

$$z_{26} = z_7 + z_8$$

$$z_{27} = z_9 + z_{10}$$

4. Bestämning av koncentrationer och flöden och konstanter.

4.1 Ämnesuppdelning

I glomerulusfiltratet ingående ämnen har delats upp i tre grupper.

Den första gruppen innehåller natrium och de anjoner som absorberas tillsammans med detta ämne ( $\text{Na}^+$  dominerar).

Den andra gruppen innehåller de svårresorberbara ämnena urinämne, kreatinin m.fl.

Den tredje gruppen är vatten.

För beteckningar se bilaga.

I ref. 2 kap.33 har värden för flöden och ämneskoncentrationer hämtats.

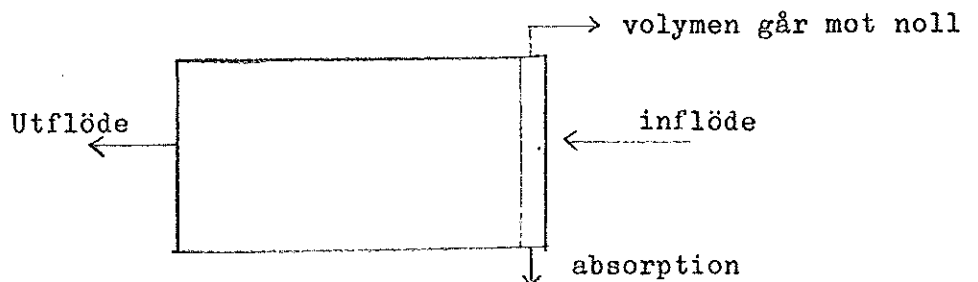
4.2 Förenklingar av funktionen

Fysiologiskt sett är ämneskoncentrationer och flöde inte konstant inom varje njurdel utan varierar utefter dess längd. För att få en matematiskt hanterbar modell har följande approximationer gjorts:

ämneskoncentrationerna är homogena inom varje compartment och flödena är konstanta genom varje compartment.

För att med dessa approximationer beskriva ämnestransporten i njurkanalen har följande förfarande tillämpats

De fysiologiskt korrekta värdena för koncentrationer och flöde efter varje särskild del av njurkanalen har fått ange förhållandena inne i respektive compartment. Absorption och sekretion av ämnen har tänkts ske vid ingången till varje compartment enligt följande figur



Härvid erhålles en korrekt ämnestransport, medan de inre förhållandena i compartments ej helt överensstämmer med motsvarande fysiologiska.  $\text{Na}^+$  - och  $\text{H}_2\text{O}$ -transporten framgår av tabell i bilaga



Med de ur ref. 2 (kap 33, fig. 393, 394, tabell 12 och sid 478) hämtade värden för  $\text{Na}^+$ -koncentrationerna och vattenflödena i njuren har kolumn 3 och 5 i tabellen beräknats. Totalt absorberas 99,4 %  $\text{Na}^+$  och 99,2 %  $\text{H}_2\text{O}$  vilket väl överensstämmer med fysiologiska förhållanden. För beräkningen se bilaga 3.

Vad gäller resorptionen av de svårresorberbara ämnena gäller att dessa normalt återresorberas endast i proximala tubulus. Ungefär 20% återstår efter proximala tubulus. Resten försvinner alltså ur kroppen med urinen.

## 4.3

Bestämning av i ekvationerna ingående konstanter.

Med hjälp av de i bil. 1 angivna normalvärdena på variablerna beräknades konstantvärdena på samma sätt som i kap II.

Värden på volymen hos njurens olika delar har erhållits dels från prof. Guyton (ref. 1), dels från våra medicinska rådgivare.

Konstanterna  $K_5$ ,  $K_{10}$ ,  $K_{16}$ ,  $K_{19}$ ,  $K_{22}$  och  $K_{24}$  är alltså inverterade värdet av volymen i ml för proximala tubulus, Henles slinga (nedåtgående delen = uppåtgående =  $\frac{1}{K_{10}}$ ,

macula densa, distala delen, cortex resp. medulla.

Konstant-förteckning finns i bil. 4.

## 5. Arbetsgång och simuleringsmetodik.

Även om det utvidgade korttidsreglerande systemet har många likheter med systemet i föregående kapitel, har så stora ingrepp gjorts, att den utvidgade modellens uppförande får anses vara tämligen okänt.

För att få lite begrepp om parameterkänsligheten skrevs ett program, som varierade konstanterna KBRYT t.o.m. K25 med 5 och 50 % avvikelse från resp. normalvärde. Något tolkbart resultat från dessa simuleringar erhöles inte. Orsaken till det var, att osmolaliteten OM mycket snabbt blev alltför hög. Detta medförde, att dioden, som kontrollerar Q, ströp återkopplingen av OM till RBF.

Integrationstiden blev dessutom alltför lång vid dessa simuleringar. Orsaken till det var, att förändringarna av konstanterna gjordes i form av steg, vilket gav stora och snabbt varierande derivator. Detta medförde i sin tur att digitalmaskinens automatiska integrationsstegsväljare valde mycket små steg. För att minska integrationstiden insattes en minsta steglängd  $TMIN = 1$  sek, vilket bedömdes ge integratvärdet med tillräcklig noggrannhet. Integrationsmetoden, fjärde ordningens Runge-Kutta, visade sig emellertid vara instabil vid detta förfarande. De faktorer, som påverkar integrationsmetodens stabilitet är bl.a. integrationsstegets längd och tidskonstanten i den aktuella kretsen. Se vidare kap IV sid. 142. För att förbättra stabiliteten sänktes  $DTMIN$  till 0,2 sek. Detta resulterade i att integrationsmetoden blev stabil, men då tillräckligt stora störningar introducerades i systemet blev slutresultatet åter instabilt.

P.g.a. tidsbrist övergavs studiet av konstantvariationernas inverkan på systemuppförandet till förmån för blodtrycksförändringarnas inverkan. Även dessa introducerades stegvis i systemet och ett stabilt resultat erhöles endast försmärre förändringar.

För att om möjligt lösa problemet med en annan integrationsmetod övergick vi till trapetsintegration, en metod med fast steglängd. Ett tämligen gott resultat erhöles för  $TMIN = TMAX = 0,05$  sek.

Det framstod emellertid klart, att stegförändringarna förde systemet alltför långt bort från normaltillståndet, för att reglering skulle vara möjlig. Blodtrycksförändringen introducerades i stället rampformigt. Storleken av förändringen var 15 % av normalvärdet 100 mm Hg, vilket värde nåddes efter 10 sek. Systemet gavs därefter 100 sek. för att hinna nå ett steady-statetillstånd, varefter en ny förändring av blodtrycket gjordes.

För att göra det möjligt för OM att påverka RBF även för höga värden på OM justerades konstanten KZ uppåt. En speciell teori rörande volymen K10 prövades dessutom. Denna innebär följande:

Den passiva ämnestransport, som förekommer i nedåtgående delen av Henles slinga, är beroende av koncentrationsgradienten mellan slingan och medulla. Den aktiva transporten i uppåtgående delen av Henles slinga ombesörjes däremot av den av koncentrationsförändringar okänsligare aktiva transportmekanismen.

För att dämpa de tidigare iakttagna snabba förändringarna i vissa delar av systemet ökades volymen av nedåtgående delen av slingan, vilket enligt ovanstående resonemang bedömdes ge störst effekt. Volymen ökades från 0,5 ml till 1 ml och därefter 2 ml, vilka värden alla är fysiologiskt rimliga.

## 6. Det digitala programmet.

Med utgångspunkt från ekvationerna i avdelning III : 3 skrevs digitalprogrammet i MIMIC ( se appendix). Blockschemat finns i bil. 5 och programmet i bil. 6. Subrutinen SR5 är en Fortran Subroutin, som användes för att ange hur lång den reella integrationstiden är vid varje utskriftstillfälle. Subrutinen har ej så stor betydelse i det redovisade programmet, där trapets-integration använts. Den är emellertid till god hjälp vid integration med Runge-Kuttametodik, då den visar var de långa räknetiderna erhålls. Blodtrycket, KIPA, förändras med funktionen FUN (FT,T). Funktionsswitcharna för flödena används för att förhindra negativa flöden. OG användes för att avbryta körningen om RBF blir noll efter 105 sek.

Den nya konstanten KIT är inverterade värdet av den volym som tilldelades nedåtgående delen av Henles slinga (se föreg. sida).

Utskrifterna plottas med hjälp av plottrutinen AJAX. (Se appendix för plottning).

## 7. Simuleringsresultat

Resultatet av simuleringarna finns i bil. 7 och 8.

Bil. 7 är de kurvor som erhålles då blodtryck  
ändras från 100 mm Hg upp till 205 mm Hg och bil. 8  
då blodtrycket ändras från 100 mm Hg till 55 mm Hg.

Vid den senare simuleringen användes värdena  $KIT = 0,5 \text{ ml}^{-1}$ ,  $K2 = 300 \text{ mosm/l}$   $KBRYT = 152 \text{ mosm/l}$ .  
Tyvärr har inte någon plot direkt från datamaskinen  
erhållits av denna simulering. Därför redovisas  
enbart den kontrollerade variabeln RBF och den  
kontrollerande OM.

Om resultatet enl. bil. 7 kan sägas, att RBF inte  
uppvisar den stabilitet man väntat sig, utan tycks  
stiga proportionellt mot PA. Viss reglerande verkan  
kan dock spåras.

Den stora variationen i början av varje kurva är ej  
heller fysiologiskt riktig. Vid detaljstudium av detta  
förlopp visar det sig att ca 95 % av variationen erhålls  
omkring den tionde sekunden av förloppet, alltså då  
PA övergår från att vara rampformig till konstant.

Den omtalade förändringen av variablerna för dessa  
så långt från sina normalvärden, att vidare studium  
av dem med beräknad fysiologisk motsvarighet ej bör  
göras. För det krävs ytterligare simuleringar. Det  
är inte av brist på uppslag utan på tid som våra  
simuleringar har avbrutits i detta skede.

Några förändringar av simuleringen som möjligen kan  
föra till målet är att göra rampsignalen flackare  
samt använda de konstantvärden för KIT, K2 och  
KBRYT som använts i simuleringen med resultat i  
bil. 8.

Denna sista simulering har givit ett mycket tillfredställande resultat. Blodflödesvariationen har hållit sig omkring ett par procent med kraftigt uttalad reglering. Den reglerande variabeln OM varierar även inom ett nöjaktigt litet område. Vissa konstant justeringar bör dock göras då urinflödet FWD snabbt blir noll, vilket emellertid inte har någon betydelse för studiet för blodflödets reglering.

## Förteckning över bilagor.

- Bil. 1 Variabel- och normalvärdesförteckning.
- Bil. 2 Transport av  $\text{Na}^+$  med associerade anjoner och vatten i njurkanalen.
- Bil. 3 Beräkning av absorptionen av  $\text{Na}^+$  och X i njurkanalens olika delar.
- Bil. 4 Konstantförteckning
- Bil. 5 Blockschema
- Bil. 6 Det digitala programmet
- Bil. 7 Simuleringsresultat vid blodtryckshöjning
- Bil. 8 Simuleringsresultat vid blodtryckssänkning

## Variabel- och normalvärdesförteckning

Beteckning	Normalvärde	Storhet	
RBF	20	ml/sek	Renala blodflödet, blodflödet till njuren.
GFR	2,083	"	Glomerulära filtrationshastigheten.
FWPRO	0,417	"	Vattenflödet genom proximala tubulus
FWH1	0,333	"	" " " Henles slinga nedstigande delen
FWH2	0,300	"	" " " " uppstigande "
FWM	0,200	"	" " " macula densa
	0,0167	"	" " " distala delen
OPRO	300	mosm/l	Totalkoncentrationen (osmolaliteten) i proximala tubulus
OH1	925	"	" " " Henles slinga, nedåtgående delen
OH2	128	"	" " " Henles slinga, uppåtgående delen
OM	181	"	" " " maculadensa
OD	740	"	" " " distala delen
OCOR	325	"	" " " cortex
OME	1200	"	" " " medulla
ONAPRO	280	"	Natriumkoncentration i proximala tubulus
DNAH1	900	"	" " " i Henles slinga, nedåtgående delen
ONAH2	100	"	" " " i Henles slinga, uppåtgående delen
ONAM	140	"	" " " i macula densa
ONAD	240	"	" " " i distala delen
ONACOR	300	"	" " " i cortex
ONAME	1050	"	" " " i medulla
ONAB	280	"(konst)	" " " i blodet
OXPRO	20	mosm/l	Koncentrationen av svårresorberbara ämnen i proximala tubulus
OXH1	25	"	" " " i Henles slinga nedåtgående delen
OXH2	28	"	" " " i Henles slinga uppåtgående delen
OXM	41	"	" " " i macula densa
OXD	500	"	" " " i distala delen
OXCOR	25	"(konst)	" " " i cortex
OXME	150	"(konst)	" " " i medulla
AXB	20	"(konst)	" " " i blodet
PA	100	mm Hg	Artärtryck
KIPA	0.6061	$\frac{\text{mosm.ml}}{\text{s.l}}$	Beteckning för K1.PA=den parameter som ändras då blodtrycksändringar sker.



Transport av Na<sup>+</sup> med associerade anjoner och vatten i njur-  
kanalen

	Na			H <sub>2</sub> O	
	koncentration [mosm/l]	mängd [mosm/min]	absorption [%]	flöde [ml/min]	absorption [%]
Glomerulus	280	35,0		125,0	
Proximala tubulus	280	7,0	80,0	25,0	80,0
Henlesslinga 1	900	18,0	-31,4	20,0	4,0
Henlesslinga 2	100	1,80	46,3	18,0	1,6
Maculadensa	140	1,68	0,5	12,0	4,8
Distala tubulus	250	1,50	0,3	6,0	4,8
Samlingsrören	240	0,24	3,7	1,0	4,0

Beräkning av absorptionen av Na<sup>+</sup> och X i njurkanalens olika delar

<u>Glomerulus</u>		flöde	koncentration mosm/l
	totalt	125,0 ml/min	300
	Na <sup>+</sup>	35,0 mosm/min	280
	X	2,5 mosm/min	20
<u>Proximala tubulus</u>			
till Henles slinga 1	{ totalt	25,0 ml/min	300
	{ Na <sup>+</sup>	7,0 mosm/min	280
	{ X	0,5 mosm/min	20
till cortex	{ totalt	100,0 ml/min	300
	{ Na <sup>+</sup>	28,0 mosm/min	280
	{ X	2,0 mosm/min	20
<u>Henles slinga 1</u>			
till Henles slinga 2	{ totalt	20,0 ml/min	925
	{ Na <sup>+</sup>	18,0 mosm/min	900
	{ X	0,50 mosm/min	25
Här tillföres 11 mosm/min Na <sup>+</sup> .			
<u>Henles slinga 2</u>			
till macula densa	{ totalt	18,0 ml/min	128
	{ Na <sup>+</sup>	1,80 mosm/min	100
	{ X	0,50 mosm/min	28
till medulla	{ totalt	2,0 ml/min	8100
	{ Na <sup>+</sup>	16,2 mosm/min	8100
<u>Macula densa</u>			
till distala delen	{ totalt	12,0 ml/min	181
	{ Na <sup>+</sup>	1,68 mosm/min	140
	{ X	0,50 mosm/min	41
till cortex	{ totalt	6,0 ml/min	20
	{ Na <sup>+</sup>	0,12 mosm/min	20

<u>Distala delen</u>		flöde	koncentration mosm/l
till pelvis	{	totalt 1,0 ml/min	740
		Na <sup>+</sup> 0,24 mosm/min	240
		X 0,50 mosm/min	500
till medulla	{	totalt 11,0 ml/min	132
		Na <sup>+</sup> 1,44 mosm/min	132

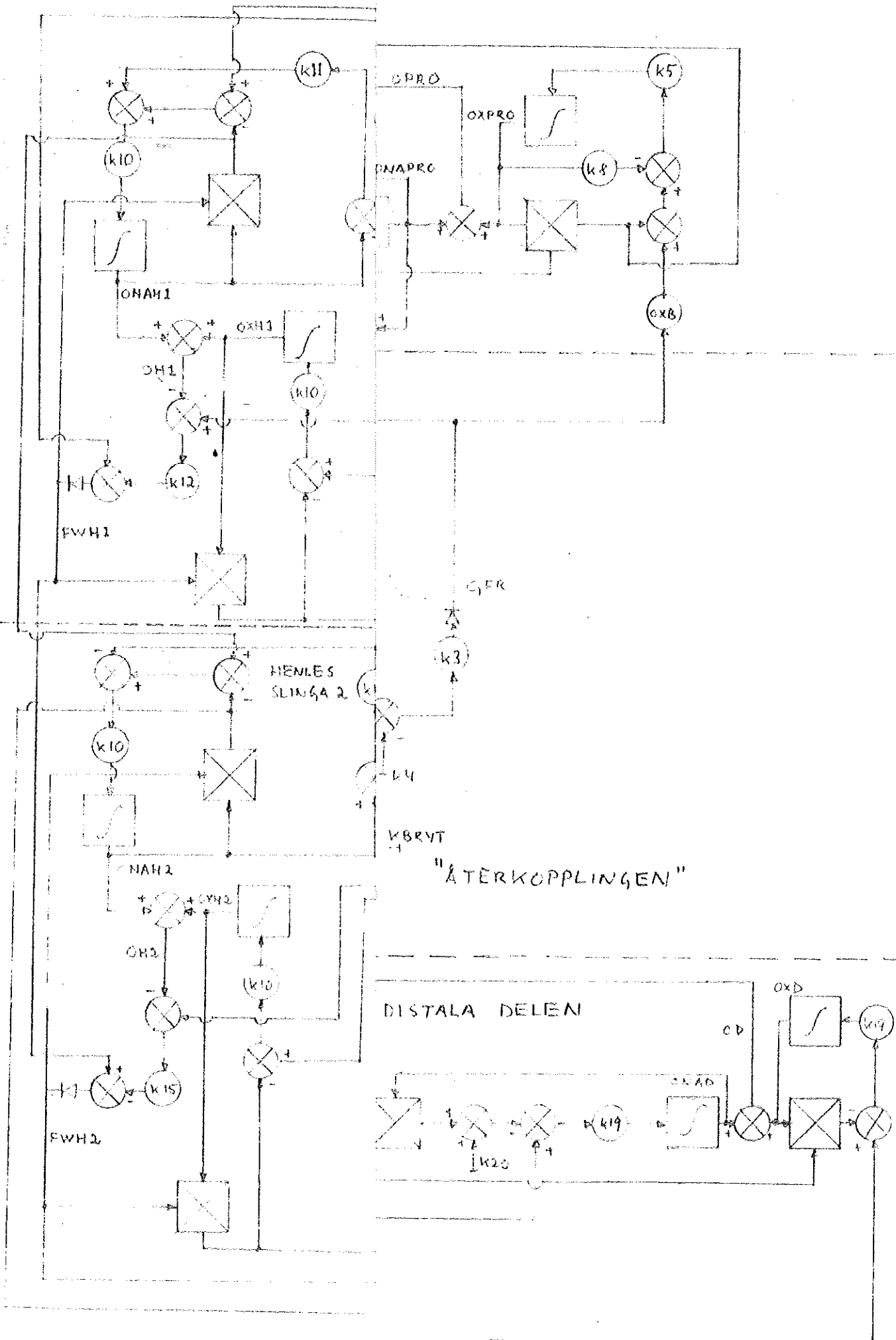
För ett ämne som dissocieras i lösning gäller att mosm-talet är 2 x ekvivalentvikten.

Exempel I glomerulusfiltratet är Na<sup>+</sup>-koncentrationen ca 140 m Eq/l, vilket ger mosm-talet 280.

Sambandet:  $\text{koncentration} = \frac{\text{Ämnesflöde}}{\text{vattenflöde}}$  ger de sökta värdena för absorptionen av Na<sup>+</sup> och X.

Konstantförteckning

K1PA	= 0,6061 (normalt)	$\frac{\text{ml l}}{\text{sek mosm}}$	Ur kap II
KBRYT	= 52	$\frac{\text{mosm}}{\text{l}}$	Jfr K <sub>18</sub> kap II
K2	= 200	$\frac{\text{mosm}}{\text{l}}$	
K3	= 0,25		Ur kap II
K4	= 11,667	ml/sek	Ur kap II
K5	= 0,1	ml <sup>-1</sup>	
K6	= 2,917	ml/sek	
K7	= 0,4		Antaget
K8	= 1,6667	ml/sek	
K9	= 6,6667 · 10 <sup>-2</sup>	$\frac{\text{ml l}}{\text{sek.mosm}}$	
K10	= 2	ml <sup>-1</sup>	
K11	= 1,22	ml/sek	
K12	= 3,03 · 10 <sup>-4</sup>	$\frac{\text{ml l}}{\text{sek mosm}}$	
K13	= 5,68	ml/sek	
K14	= 5 · 10 <sup>-2</sup>		Ur kap II
K15	= 3,1 · 10 <sup>-5</sup>	$\frac{\text{ml l}}{\text{sek mosm}}$	
K16	= 0,2	ml <sup>-1</sup>	
K17	= 2	$\frac{\text{ml l}}{\text{sek mosm}}$	
K18 log ADH	= 6,94 · 10 <sup>-4</sup>	$\frac{\text{ml l}}{\text{sek mosm}}$	
K19	= 4 · 10 <sup>-2</sup>	ml <sup>-1</sup>	
K20	= 24	$\frac{\text{ml l}}{\text{sek mosm}}$	
K21 log ADH	= 3,985 · 10 <sup>-4</sup>	$\frac{\text{ml l}}{\text{sek mosm}}$	
K22	= 2 · 10 <sup>-2</sup>	ml <sup>-1</sup>	
K23	= 7,7786 · 10 <sup>-2</sup>		
K24	= 5 · 10 <sup>-3</sup>	ml <sup>-1</sup>	
K25	= 1,284 · 10 <sup>-2</sup>		



\*\*\*MIMIC SOURCE-LANGUAGE PROGRAM\*\*\*

\$ABSERR  
 \$LIST  
 \*

SHORT TERM REGULATION  
 CON(CLOCK)  
 CON(OXB, OXCOR, OXME, FINTID, ONAB)  
 CON(KBRYT, KIT)  
 CON(K2, K3, K4, K5, K6, K7)  
 CON(K8, K9, K10, K11, K12, K13)  
 CON(K14, K15, K16, K17, K18ADH, K19)  
 CON(K20, K21ADH, K22, K23, K24, K25)  
 CFN(15.)  
 SR5(T, CLOCK)  
 1.0

FT  
 L  
 CASE

SOLVE EQUATIONS  
 \*

K1PA	FUN(FT, T)
RBF1	K1PA*(KBRYT-Q1)
Q1	FSW(K2-OM, .0, .0, K2-OM)
GFR1	K3*(RBF-K4)
ONAPRO	INT(A, 280.)
OXPRO	INT(K5*(GFR*OXB-FWPRO*OXPRO-K8*OXPRO), 20.)
FWPRO1	GFR-K9*(OCOR-OPRO)
ONAH1	INT(B, 900.)
OXH1	INT(K1T*(FWPRO*OXPRO-FWH1*OXH1), 25.)
FWH11	FWPRO-K12*(OME-OH1)
ONAH2	INT(C, 100.)
OXH2	INT(K10*(FWH1*OXH1-FWH2*OXH2), 28.)
FWH21	FWH1-K15*(OME-OH2)
ONAM	INT(D, 140.)
OXM	INT(K16*(FWH2*OXH2-FWM*OXM), 41.)
FWM1	FWH2-K18ADH*(OCOR-OM)
ONAD	INT(K19*(FWM*ONAM-FWD*ONAD-K20), 240.)
OXD	INT(K19*(FWM*OXM-FWD*OXD), 500.)
FWD1	FWM-K21ADH*(OME-OD)
ONACOR	INT(K22*(K6*(ONAPRO-K7*ONACOR)-K23*RBF*ONACOR), 300.)
OCOR	ONACOR+OXCOR
OME	ONAME+OXME
OPRO	ONAPRO+OXPRO
OH1	ONAH1+OXH1
OH2	ONAH2+OXH2
OM	ONAM+OXM
OD	ONAD+OXD
ONAME	INT(K24*(K13*(ONAH2-K14*ONAME)-K25*RBF*ONAME), 1050.)
A	K5*(GFR*ONAB-FWPRO*ONAPRO-K6*(ONAPRO-K7*ONACOR))
B	K1T*(FWPRO*ONAPRO-FWH1*ONAH1+K11*(ONAME-ONAH1))
C	K10*(FWH1*ONAH1-FWH2*ONAH2-K13*(ONAH2-K14*ONAME))
D	K16*(FWH2*ONAH2-FWM*ONAM-K17)
RBF	FSW(RBF1, .0, .0, RBF1)
GFR	FSW(GFR1, .0, .0, GFR1)
FWPRO	FSW(FWPRO1, .0, .0, FWPRO1)
FWH1	FSW(FWH11, .0, .0, FWH11)
FWH2	FSW(FWH21, .0, .0, FWH21)
FWM	FSW(FWM1, .0, .0, FWM1)
FWD	FSW(FWD1, .0, .0, FWD1)
TIME	T
DT	10.
DTMIN	.025
DTMAX	.025
OC	FSW(RBF, 1., 1., 0.)
OG	FIN(T, 105.)

NOG  
 NOG  
 GO

```

NOT(OG)
FIN(T,FINTID)
HDR(TIME,RBF,GFR,FWPRO,FWH1,FWH2)
HDR(CLOCK,FWM,FWD,ONAPRO,OXPRO,ONAH1)
HDR( ,OXH1,ONAH2,OXH2,ONAM,OXM)
HDR( ,ONAD,OXD,ONACOR,ONAME)
HDR( ,A,B,C,D)
OUT(TIME,RBF,GFR,FWPRO,FWH1,FWH2)
OUT(CLOCK,FWM,FWD,ONAPRO,OXPRO,ONAH1)
OUT( ,OXH1,ONAH2,OXH2,ONAM,OXM)
OUT( ,ONAD,OXD,ONACOR,ONAME)
OUT( ,A,B,C,D)
PLO(T,RBF ,0.0,50.0,,CASE)
PLO(T,GFR ,0.0,50.0,,CASE)
PLO(T,FWPRO ,0.0,50.0,,CASE)
PLO(T,FWH1 ,0.0,50.0,,CASE)
PLO(T,FWH2 ,0.0,50.0,,CASE)
PLO(T,FWM ,0.0,50.0,,CASE)
PLO(T,FWD ,0.0,50.0,,CASE)
PLO(T,ONAPRO,0.0,50.0,,CASE)
PLO(T,OXPRO ,0.0,50.0,,CASE)
PLO(T,ONAH1 ,0.0,50.0,,CASE)
PLO(T,OXH1 ,0.0,50.0,,CASE)
PLO(T,ONAH2 ,0.0,50.0,,CASE)
PLO(T,OXH2 ,0.0,50.0,,CASE)
PLO(T,ONAM ,0.0,50.0,,CASE)
PLO(T,OXM ,0.0,50.0,,CASE)
PLO(T,ONAD ,0.0,50.0,,CASE)
PLO(T,OXD ,0.0,50.0,,CASE)
PLO(T,ONACOR,0.0,50.0,,CASE)
PLO(T,ONAME ,0.0,50.0,,CASE)
END
  
```

FUN (FT, T)

	15.	FT
0.		6.06070E-01
1.00000E 01		6.96980E-01
1.10000E 02		6.96980E-01
1.20000E 02		7.87891E-01
2.20000E 02		7.87891E-01
2.30000E 02		8.78802E-01
3.30000E 02		8.78802E-01
3.40000E 02		9.69712E-01
4.40000E 02		9.69712E-01
4.50000E 02		1.06062E 00
5.50000E 02		1.06062E 00
5.60000E 02		1.15153E 00
6.60000E 02		1.15153E 00

Konstanter

---

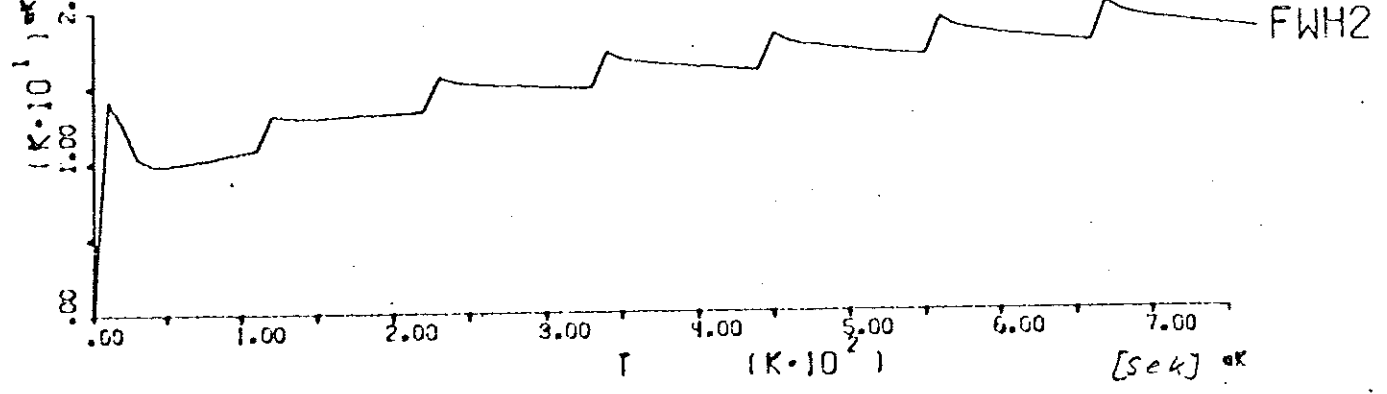
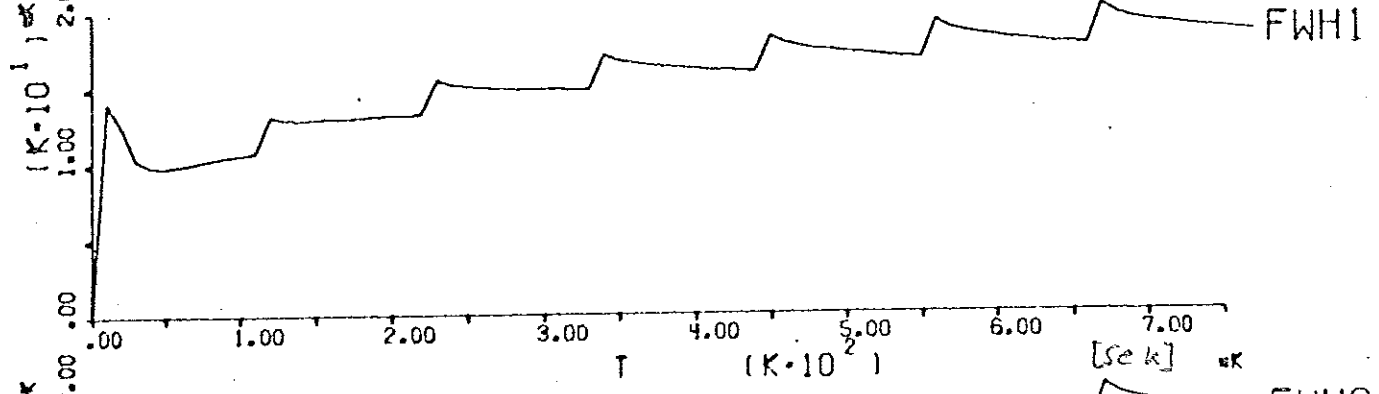
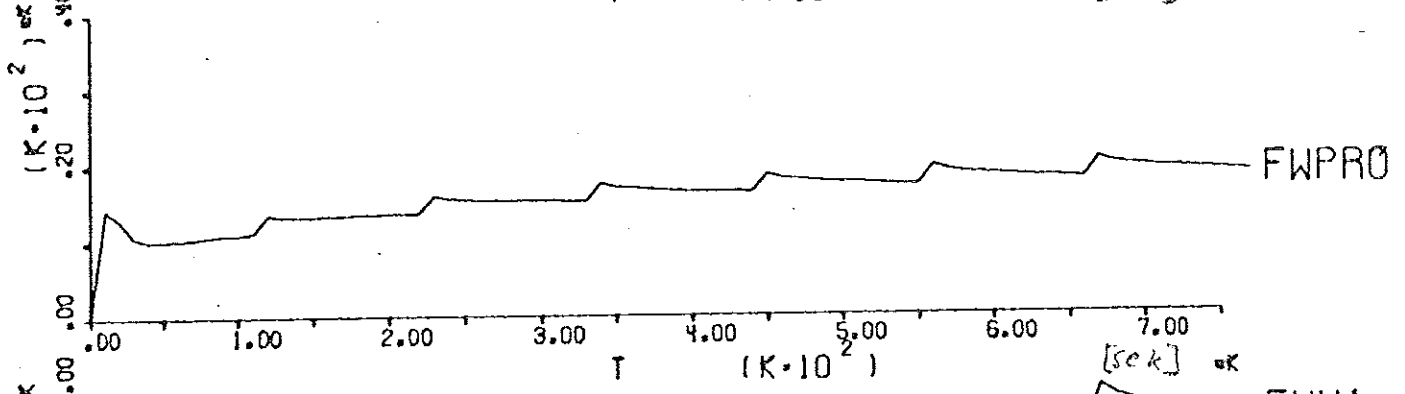
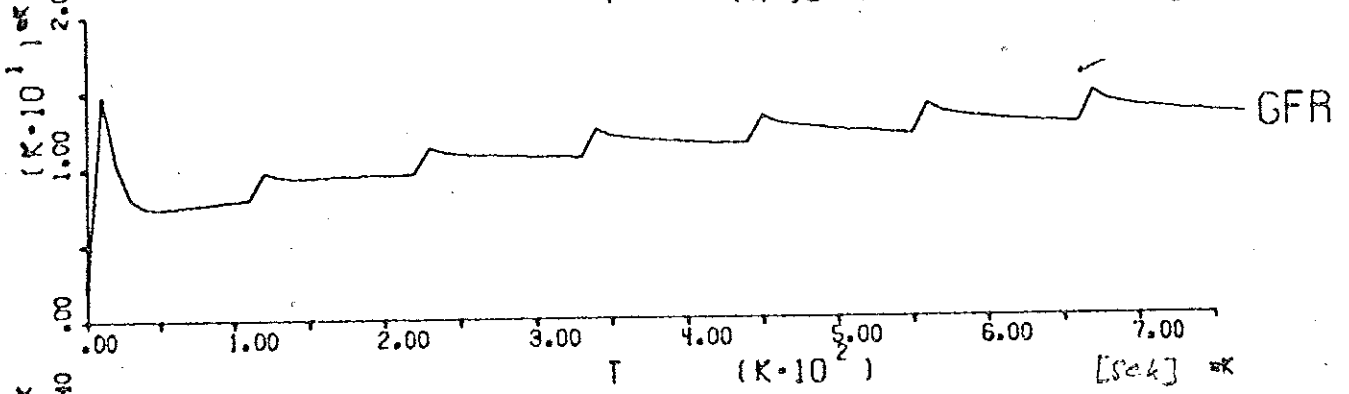
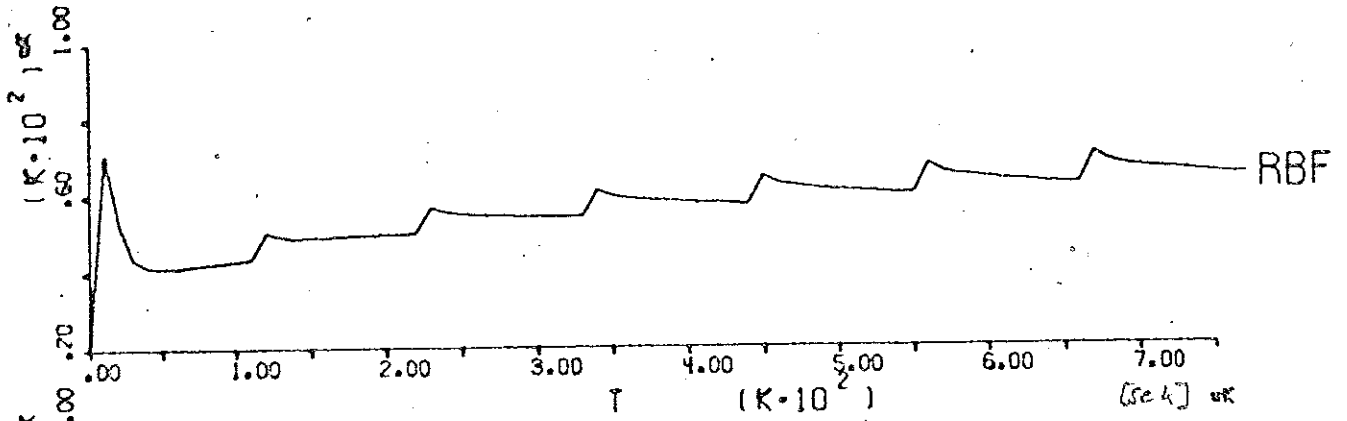
OXB 2.00000E 01	OXCOR 2.50000E 01	OXME 1.50000E 02
KBRYT 1.02000E 02	K1T 1.00000E 00	
K2 2.50000E 02	K3 2.50000E-01	K4 1.16670E 01
K8 1.66670E 00	K9 6.66700E-02	K10 2.00000E 00
K14 5.00000E-02	K15 3.10000E-05	K16 2.00000E-01
K20 2.40000E 01	K21ADH 3.98500E-04	K22 2.00000E-02

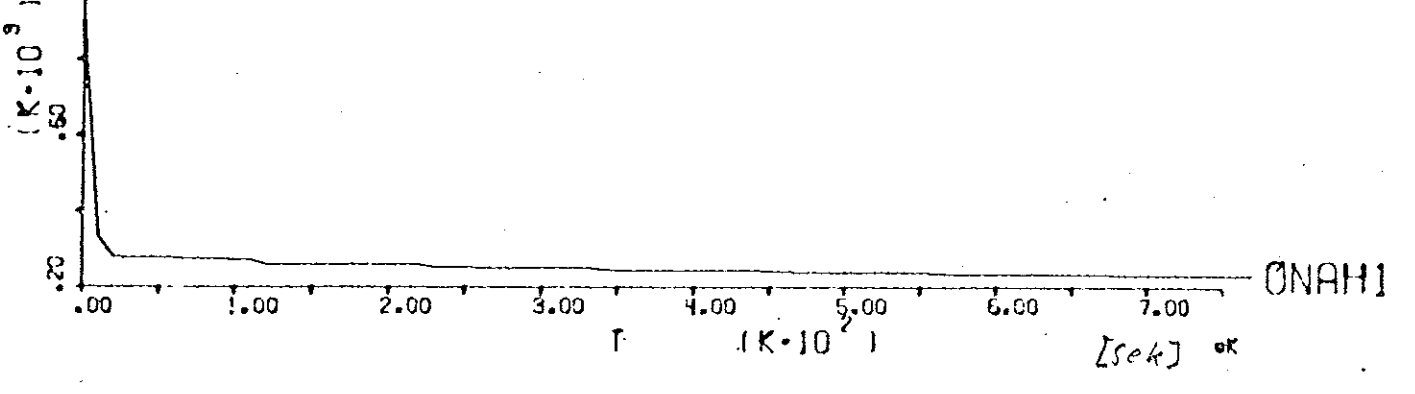
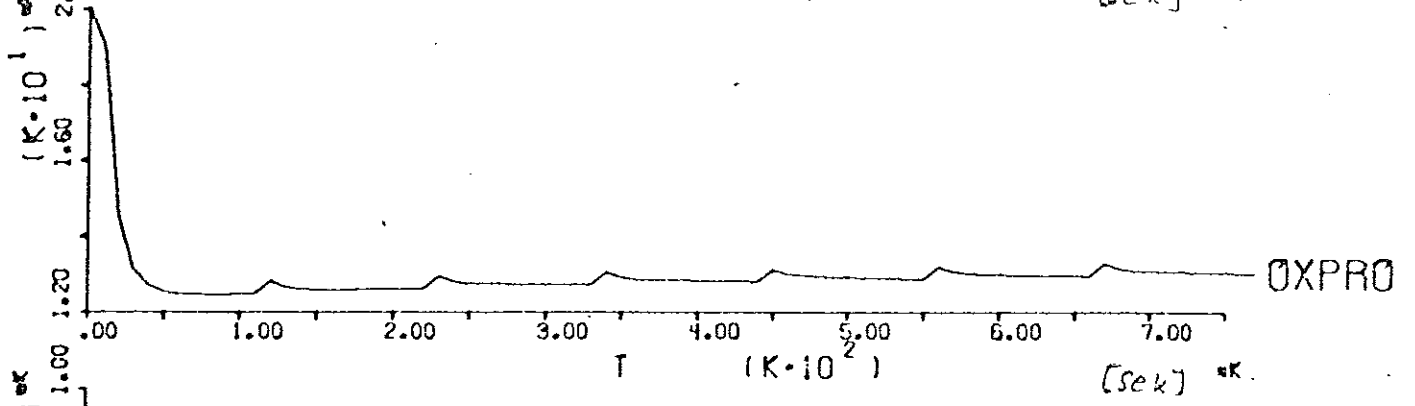
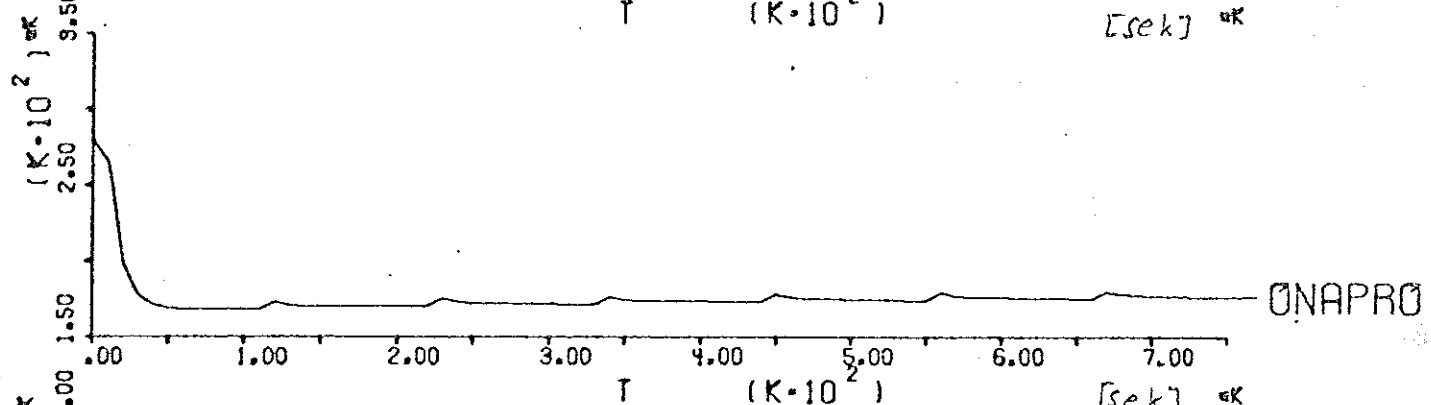
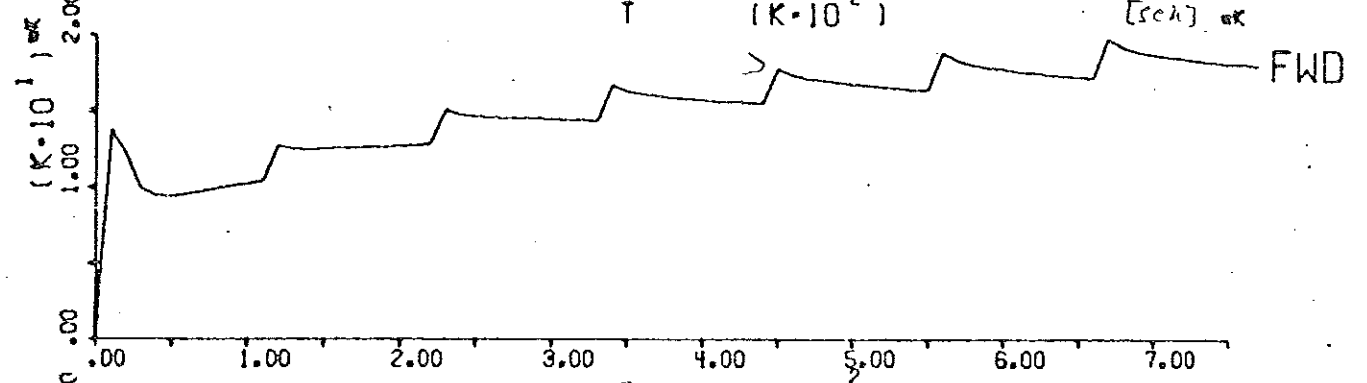
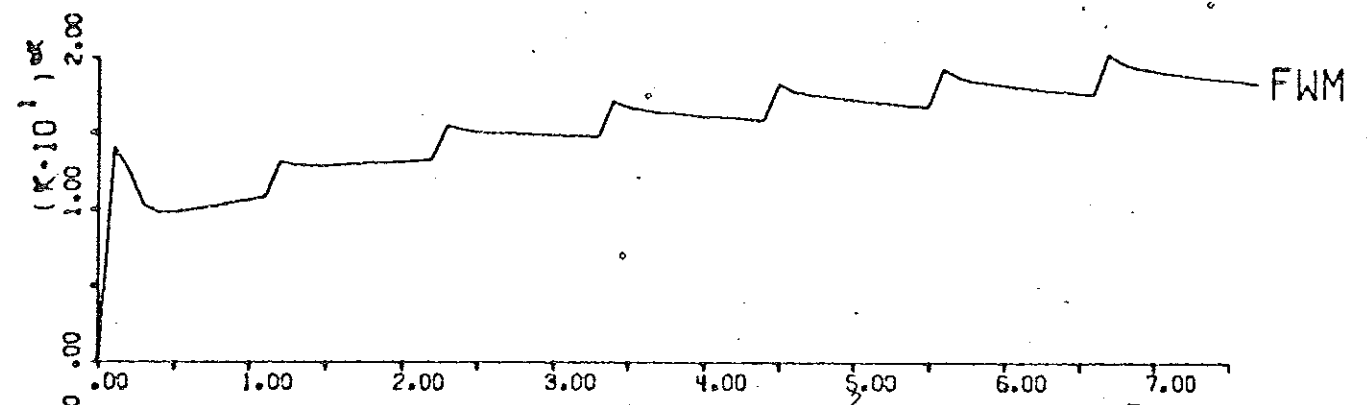
---

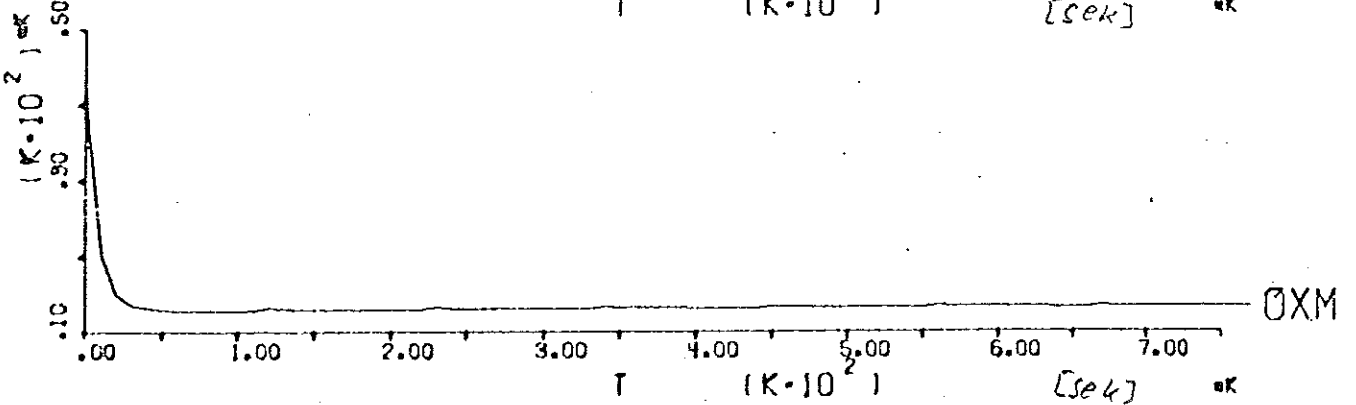
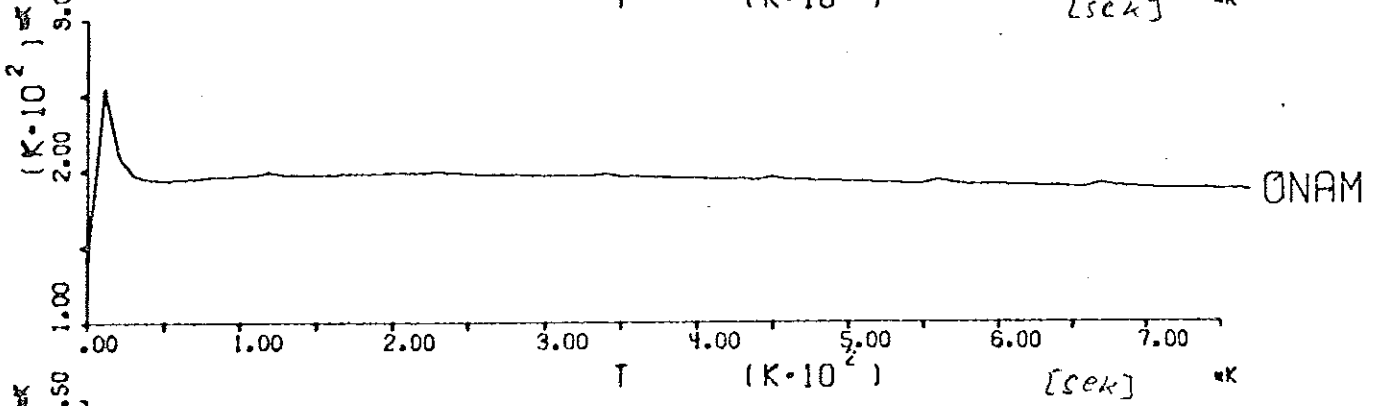
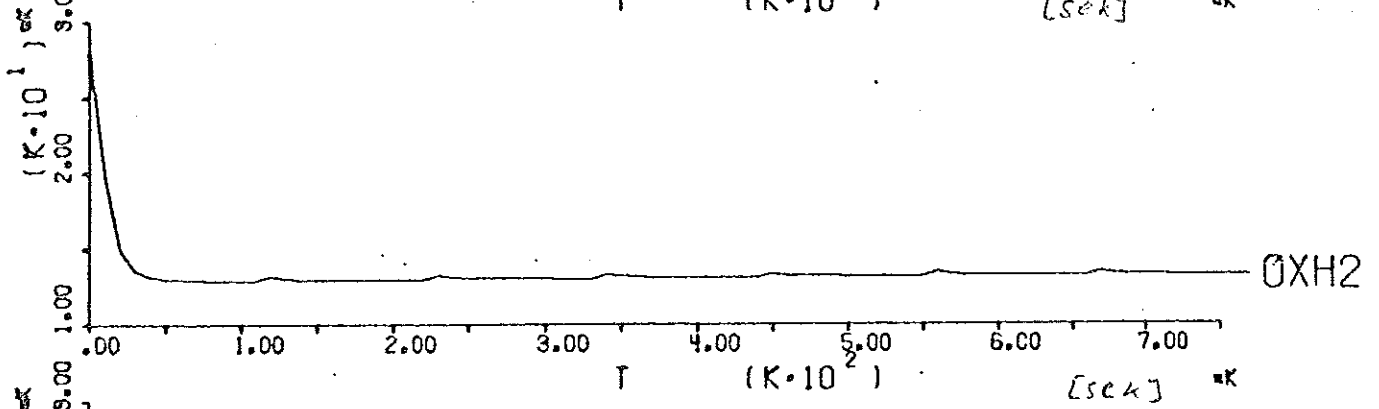
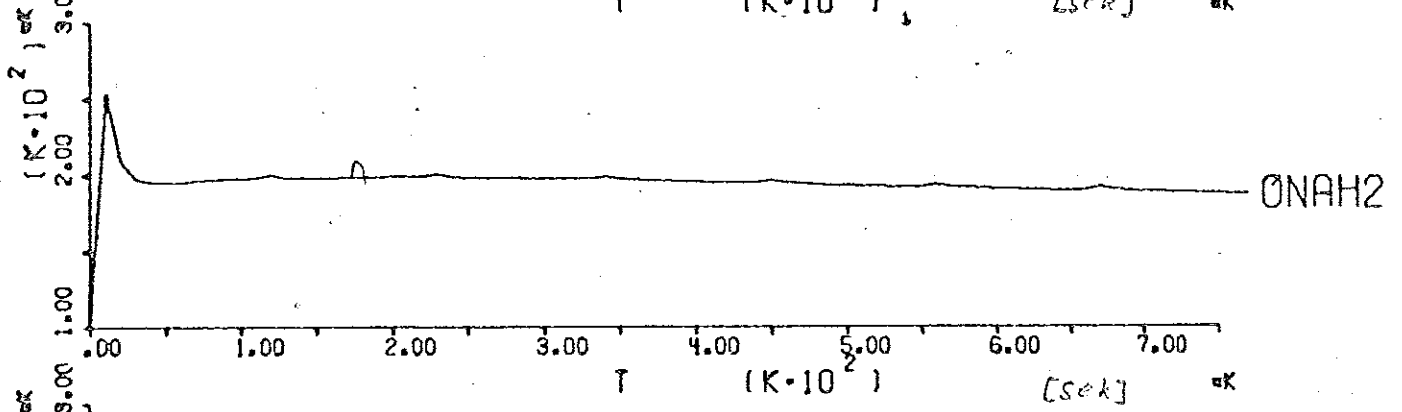
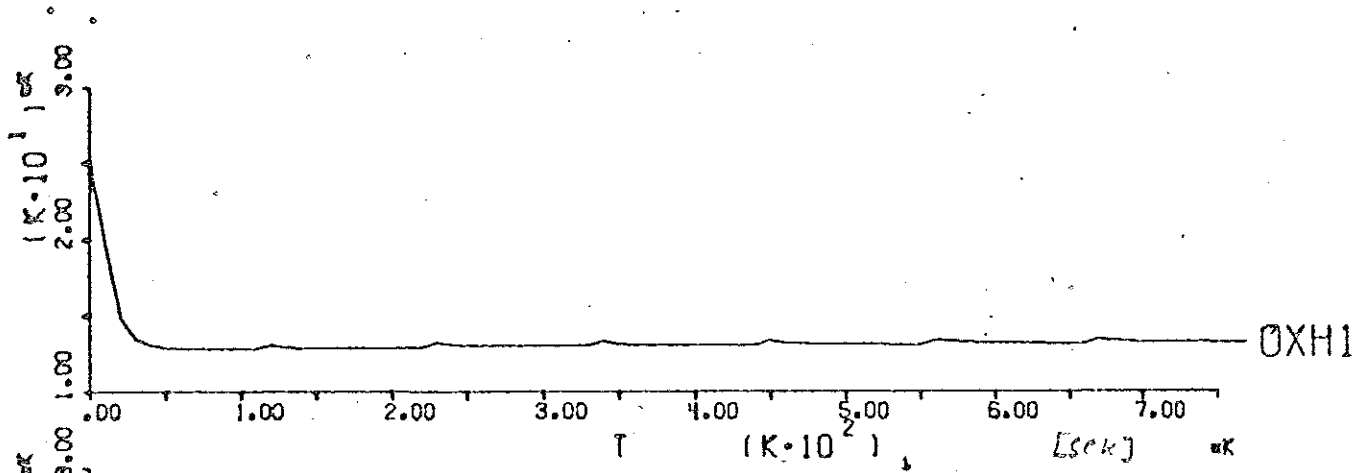
FINTID 7.68000E 02	ONAB 2.80000E 02	
K5 1.00000E-01	K6 2.91700E 00	K7 4.00000E-01
K11 1.22000E 00	K12 3.03000E-04	K13 5.68030E 00
K17 2.00000E 00	K18ADH 6.94000E-04	K19 4.00000E-02
K23 7.77860E-02	K24 5.00000E-03	K25 1.28400E-02

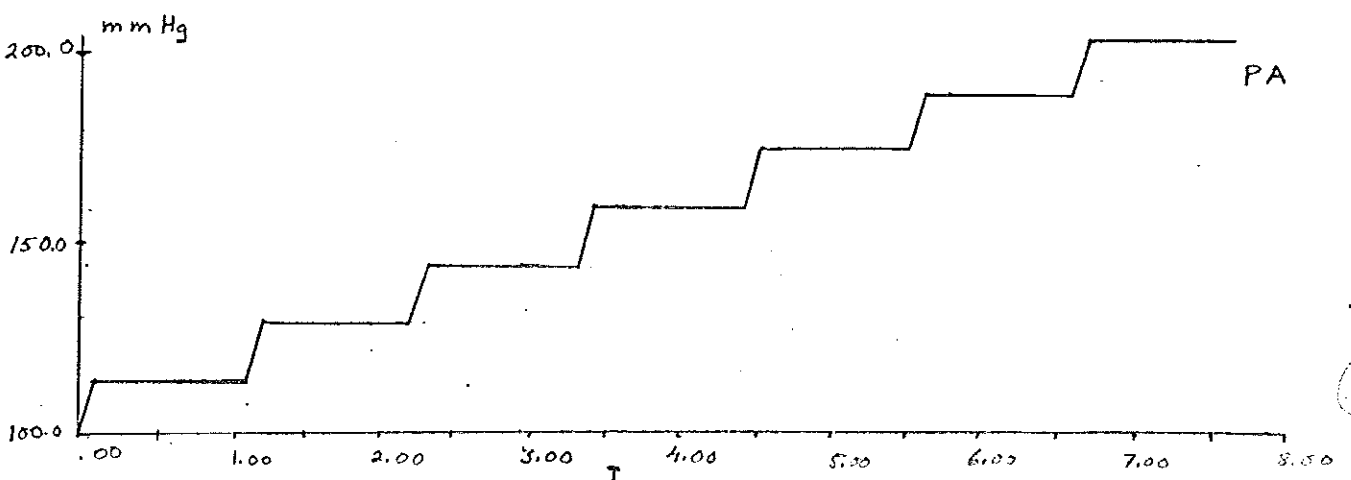
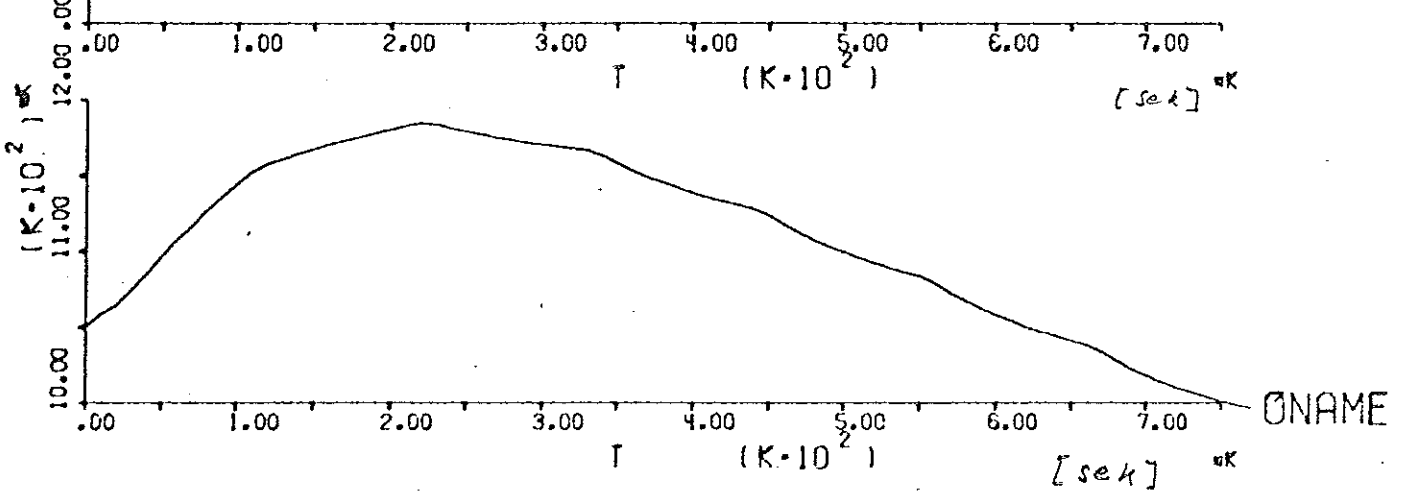
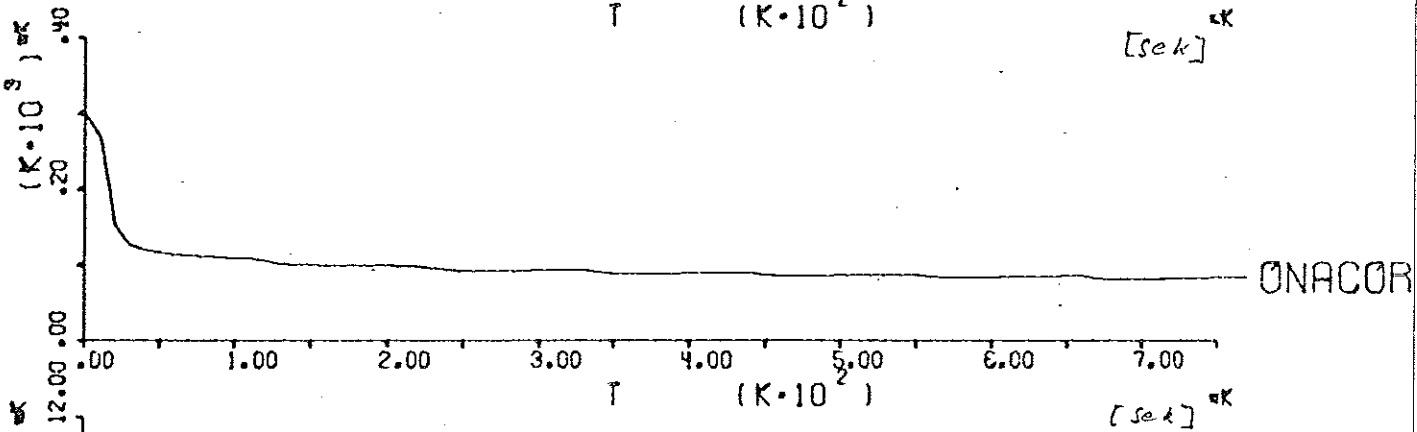
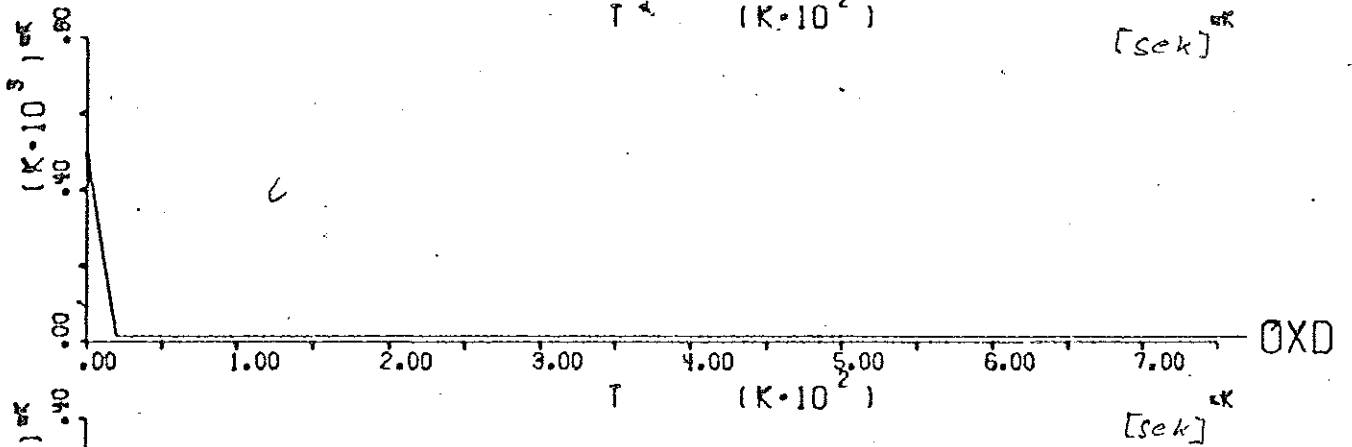
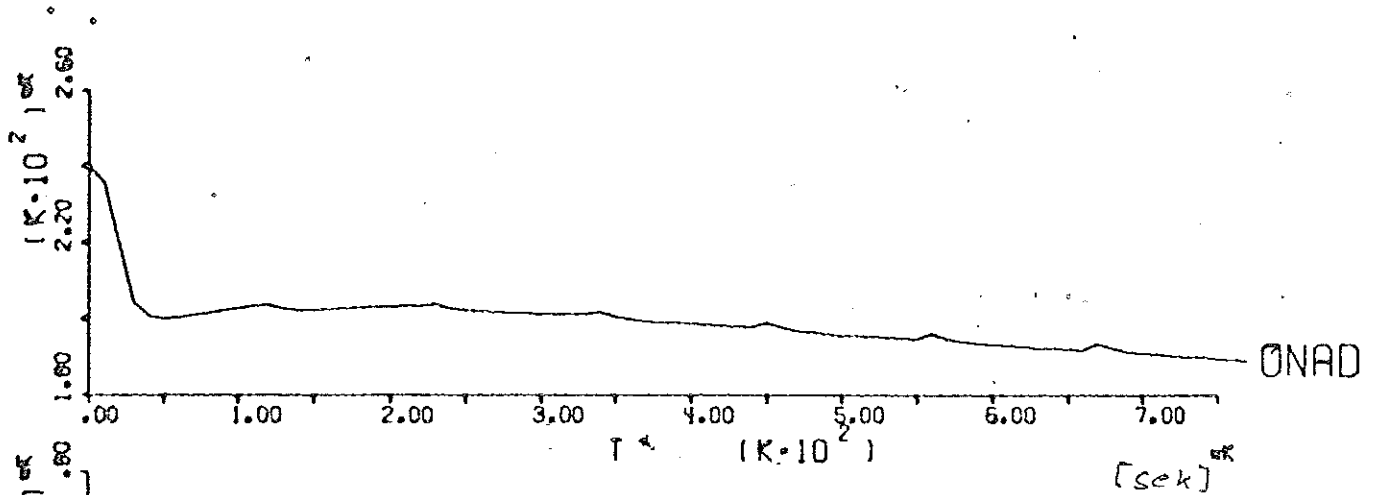
---

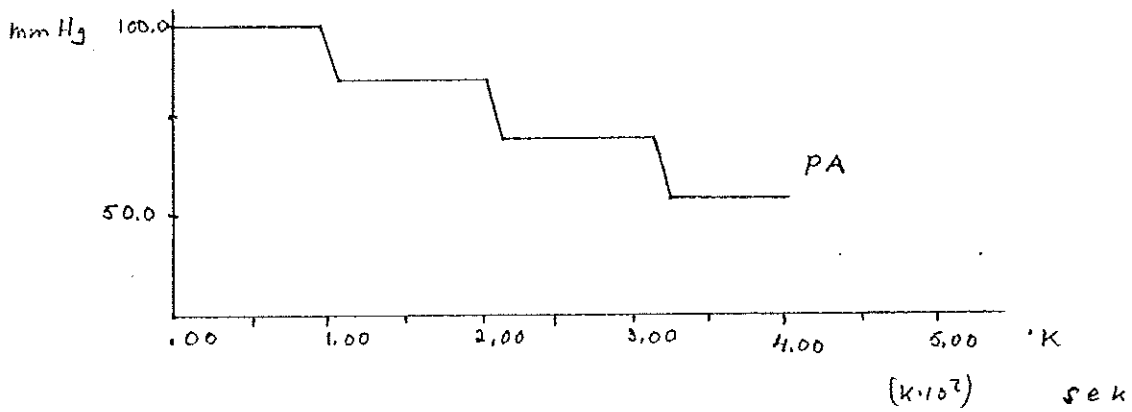
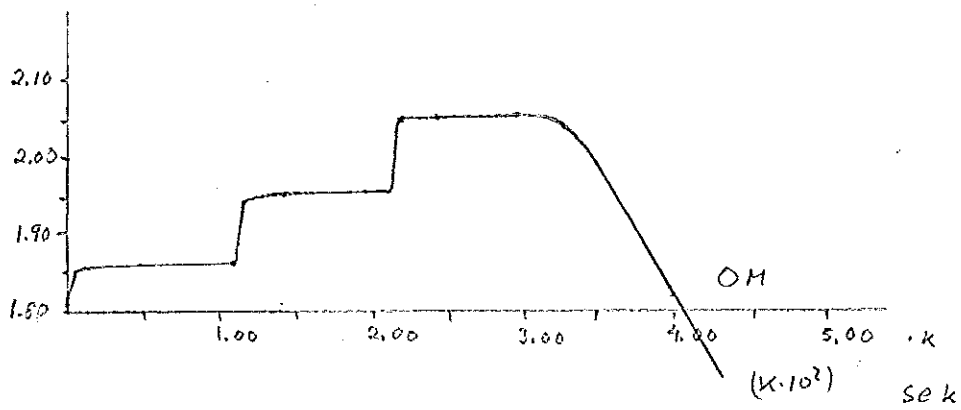
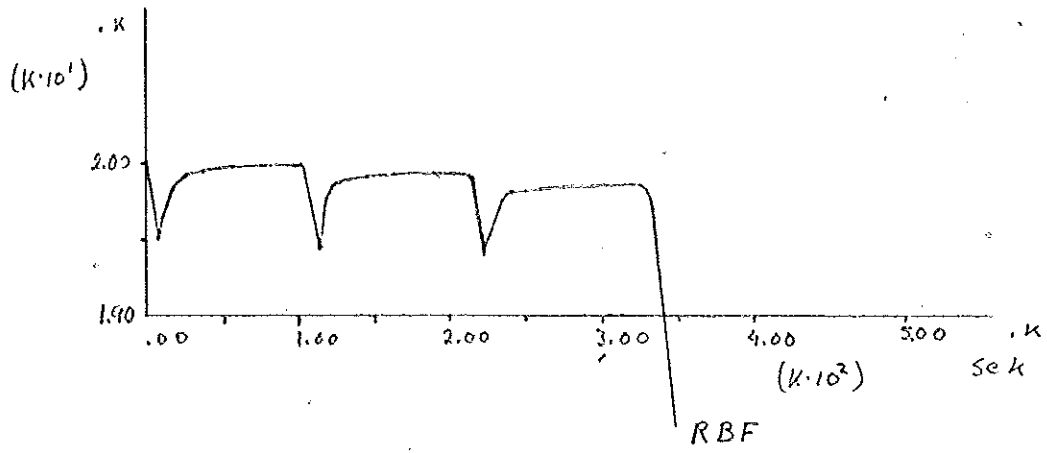












Referenser

- ref. 1. A.C. Guyton, J.B. Langston och G. Navar  
Theory for Renal Autoregulation by feedback at  
the Juxtaglomerular Apparatus  
Circulations Research, suppl. I, Vol XIV and XV  
Augusti 1964
- ref. 2. A.C. Guyton  
Textbook of Medical Physiology third edition,  
illustrated  
W.B. Saunders Company  
Philadelphis and London,  
April 1966
- ref. 3. Lars Thorén  
Vätsketransport  
Almqvist och Wiksell
- ref. 4. CIBA Produkten Aktiebolag  
Njuren och dess funktioner  
Kap. 1 av professor G. Wolf-Heideggen  
Kap. 2 av docent O. Heidenreich  
Augusti 1960.

## KAP IV SIMULERING AV KROPPENS CIRKULATIONSSYSTEM, LÅNGTIDSREGLERANDE MODELL

1. Inledning

Vi har valt att behandla detta avsevärt större fysiologiska system dels p.g.a. den nära anknytning till den tidigare gjorda simuleringen av njurens korttidsreglerande funktion, urinutsöndringens beroende av det arteriella blodtrycket ingår som en komponent i detta nya system, dels p.g.a. de anmärkningsvärda simuleringstekniska skillnader och annorlunda matematisk behandling, som blir följden av skiftande förutsättningar och undersökningsönskemål beträffande de båda systemen.

Det första argumentet motiveras av önskemål om kontinuitet och möjligheter till jämförande analys, samt inte minst av fördelen av att kunna röra sig inom ett någorlunda begränsat medicinskt kunskapsområde vid en inledande undersökning som denna.

Arbetsgången bör också beträffande denna simulering ses mot bakgrunden av, att vi inte endast syftat till att undersöka detta enda fysiologiska systems egenskaper, utan också till att göra en allmän bedömning avseende en godtagbar återgivning av fysiologiska och biologiska förlopp med hjälp av analoga och digitala metoder. Därför är sista egenskapen ovan värdefull.

Till grund för vårt arbete ligger undersökningar gjorda av Arthur C. Guyton, M.D., och Thomas G. Coleman, M.S.E.E. Källmaterialet är hämtat ur ref. 1. Övriga nödvändiga medicinska kunskaper har inhämtats i ref. 2. Vårt fortsatta arbete omfattar en reproduktion och utvidgning av dessa analoga undersökningar, samt parallellt härmed en digital behandling av vissa systemegenskaper.

2. Medicinsk presentation av den använda modellen.

På ett både ur medicinskt och teknisk synpunkt tillfredställande sätt presenteras modellen på sidorna 180-193 i ref. 1. Detta utdrag följer på sidorna 111 - 124.



**LONG-TERM REGULATION OF THE CIRCULATION**

**The Basic System for Long-Term Regulation**

Figure 11-1 illustrates the basic system for long-term regulation of the circulation. It leaves out all circulatory reflexes, and it leaves out the hormonal regulatory systems. However, it includes regulation of the body fluid volumes and regulation of blood flow into the heart, which is the major determinant of cardiac output under normal circulatory conditions. This circuit may be described as follows:

Block 1 represents the effect of arterial pressure on urinary output. When the arterial pressure falls below 60 to 70 mm. Hg, the urinary output becomes essentially zero, and as the arterial pressure rises from 100 mm. Hg up to 200 mm. Hg the urinary output increases six- to sevenfold. The results, essentially as illustrated in Block 1, have been obtained in isolated kidney preparations in several different laboratories<sup>1, 2</sup> including our own.

Block 2 is a summing point for changes in fluid in the body; intake includes the total water and salts which enter the body. Obviously, there are other losses of fluid and salts besides those in the urine, such as through the gut and through the sweat glands. In this diagram, we assume that these other losses have already been subtracted from the intake. The output of Block 2 is the rate of change of extracellular fluid volume ( $dE/dt$ ).

Block 3 integrates the rate of change of extracellular fluid volume, and its output is the extracellular fluid volume at any given time.

Block 4 gives the relationship between extracellular fluid volume and blood volume. The graph in this block shows the normal extracellular fluid volume to be about 15 liters and the normal blood volume to be about 5 liters. As the extracellular fluid volume increases, the blood volume increases about one-third as much. However, this occurs only until the extracellular fluid volume reaches 20 to 25 liters. Beyond this point, essentially all the additional fluid that

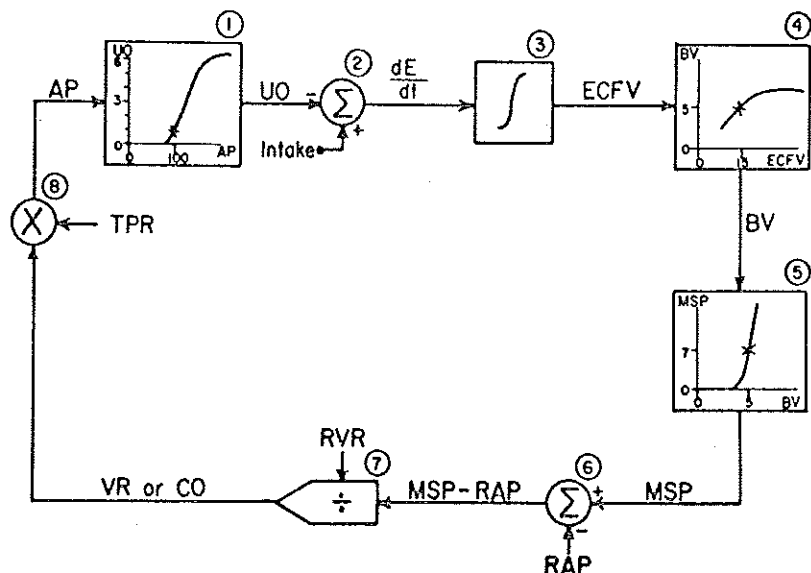


FIGURE 11-1. Basic feedback circuit for long-term circulatory regulation.

enters the extracellular fluid compartment spills into the interstitial spaces, and almost none of it remains in the blood. The cause of this is a terrific change in compliance of the interstitial fluid spaces when the pressure in the interstitial fluid spaces rises above atmospheric pressure. This effect will be discussed in detail in the second half of this chapter. The results illustrated in Figure 11-4 have been obtained in several different laboratories, including especially the laboratory of Dr. Carl Moyer<sup>3</sup> and our own laboratory.

Block 5 shows the relationship between blood volume and mean systemic pressure. Mean systemic pressure may be defined as the degree of filling of the systemic circulation. Since most of the blood of the circulatory system is in the systemic circulation, whenever the blood volume increases so also does the degree of filling of the systemic circulation.

Quantitatively, the mean systemic pressure is equal to the average of all the pressures in all the individual segments of the systemic circulation when each of these pressures is weighted in proportion to the compliance of the respective segment.<sup>4, 5</sup> The mean systemic pressure can be measured by stopping the circulation and rapidly pumping blood from the arteries to the veins. This brings the pressures in the two major compliance areas of the systemic circulation into equilibrium within a few seconds, and the equilibrium pressure measured in this manner is essentially equal to the mean systemic pressure.

Note in Block 5 that a very slight change in blood volume causes a marked change in mean systemic pressure. The normal mean systemic pressure is approximately 7 mm. Hg; an increase in blood volume of 14 per cent doubles the mean systemic pressure, while a decrease in blood volume of 15 to 20 per cent decreases the mean systemic pressure essentially to zero.<sup>6</sup> Strong sympathetic stimulation shifts the curve in Figure 11-5 approximately 20 per cent to the left, and complete inhibition of the sympathetic nervous system shifts the curve approximately 20 per cent to the right.

Block 6 subtracts the right atrial pressure from the mean systemic pressure. The output of this block, the difference between mean systemic pressure and right atrial pressure, is called the *pressure gradient for venous return* because experiments have demonstrated that flow of blood into the heart is almost exactly linearly related to the mean systemic pressure minus the right atrial pressure.<sup>7</sup> Such experiments are illustrated in Figure 11-2; the pressure at which each of the curves crossed the zero venous return level was equal to the mean systemic pressure. Thus, for the top curve of Figure 11-2, the mean systemic pressure was 10.6 mm. Hg. When the right atrial pressure was exactly equal to the mean systemic pressure the venous return was zero. However, as the right atrial pressure was decreased below the mean systemic pressure, the venous pressure rose almost directly proportionally to the decrease in right atrial pressure, thus illustrating that the venous return is almost directly proportional to the difference between mean systemic pressure and right atrial pressure. The next to top curve illustrates the same principles, except that the mean systemic pressure in this instance was 8.4 mm. Hg. instead of 10.6 mm. Hg.

Figure 11-2 shows that the linear relationship between mean systemic pressure, right atrial pressure, and venous return holds only so long as the right atrial pressure is above 0 mm. Hg. Below zero the veins begin to collapse and the resistance to blood flow along the veins increases markedly. This collapse factor causes all right atrial pressures below atmospheric pressure (below 0 mm. Hg) to have an effect on venous return as if the right atrial pressure were equal to zero. Therefore, the right atrial pressure in Block 6 must equal zero or be greater than zero.

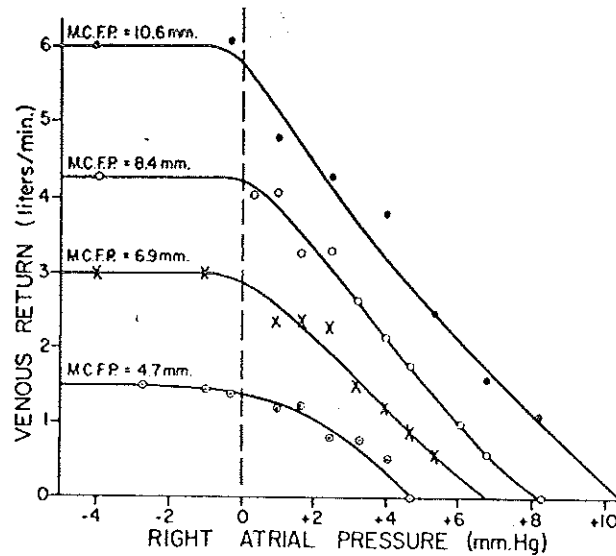


FIGURE 11-2. Experimental studies in dogs, showing the relationship between mean systemic pressure, right atrial pressure, and venous return. (The mean systemic pressure was measured as the mean circulatory filling pressure, M.C.F.P.) (Reprinted from *Physiol. Rev.*, 35:125, 1955.)

Block 7 (Fig. 11-1) divides the pressure gradient for venous return by the *resistance to venous return*, and the output from this block is equal to the venous return. Furthermore, except for transient periods lasting a few seconds at a time, the venous return is equal to the cardiac output. The resistance to venous return is a complex factor like mean systemic pressure and is equal to the average resistance from each segment of the systemic circulation to the right atrium when each of these resistances is weighted in proportion to the compliance of the respective segment. Since the compliance of a vein is much greater than the compliance of an artery, one can understand that the resistance from the veins to the right atrium plays a much greater role in determining venous return than does the resistance from the arteries to the right atrium.

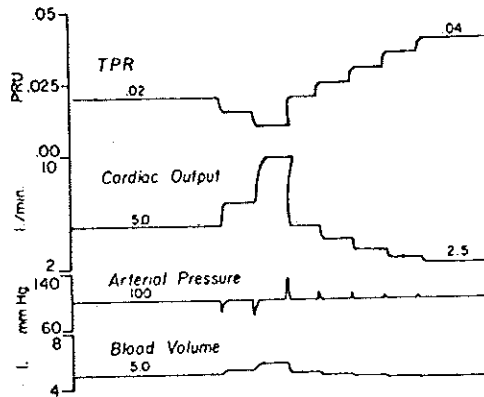
Block 8 calculates arterial pressure by multiplying cardiac output times total peripheral resistance.

We have now completed the circuit of the system diagram in Figure 11-1 and can see that an initial increase in arterial pressure causes a decrease in body fluid volumes, a decrease in venous return, and therefore a decrease in arterial pressure. Thus, the system is a negative feedback control loop. The dominating point in the system occurs at Block 2 where fluid output is subtracted from fluid intake. So long as the intake is greater than the output, the body fluid volumes will continue to increase, cardiac output will continue to increase, and arterial pressure will continue to increase until the fluid output rises to equal the intake. Conversely, if the output is greater than the intake, all the factors in the system progressively increase until the urinary output falls back to equal intake.

The system of Figure 11-1 is extremely simple and leaves out many of the control systems we consider to be extremely important for circulatory regulation; nevertheless, this schema alone can explain many effects that occur in abnormal circulatory states. For instance, Figure 11-3 illustrates the effect, first, of decreasing the total peripheral resistance in steps and then increasing it in steps, each of the steps lasting for a simulated time of approximately one week. Note that when the total peripheral resistance is instantaneously decreased, there is also an instantaneous decrease in arterial pressure. However,

LONG-TERM REGULATION OF THE CIRCULATION 183

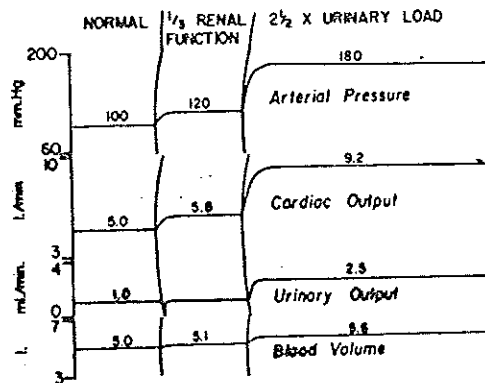
FIGURE 11-3. Computed effects of decreasing and increasing the total peripheral resistance, using the system diagram of Figure 11-1.



within less than one day of simulated time, the blood volume rises to a higher level, and the cardiac output in consequence also rises until it returns to normal. Conversely, each time the total peripheral resistance is increased, the arterial pressure momentarily rises, but within less than one day of simulated time, the blood volume falls to a lower level, the cardiac output decreases, and the arterial pressure returns to normal. These are precisely the effects seen in abnormal circulatory states in which the total peripheral resistance is either decreased or increased. For instance, when an A-V fistula is opened, the blood volume increases and the cardiac output increases sufficiently to return the arterial pressure back to normal. Conversely, an increase in total peripheral resistance caused by removal of all four limbs from an animal causes a decrease in blood volume and a decrease in cardiac output until the arterial pressure again returns to normal.

Figure 11-4 illustrates an instance in which the simple schema of Figure 11-1 does not predict the experimental results. This simulated experiment was conducted in two steps. First, two-thirds of the renal mass was removed. Second, the fluid intake was increased to 2.5 times normal. Following each step, the blood volume increased, and this caused an increase in cardiac output and consequent increase in arterial pressure. Thus, the analysis predicts that there should be an arterial pressure rise, but it also predicts that this increase in arterial pressure should be caused by an equal and continuing increase in cardiac output. However, in actual experiments, illustrated in Figure 11-7 later in the chapter, the cardiac output increases only transiently at the onset

FIGURE 11-4. Computed effects of (a) decreasing the total renal mass to one-third normal, and (b) increasing the urinary salt and water load by two and one-half fold after decreasing the renal mass. The system diagram of Figure 11-1 was used. Note that the cardiac output rose in both instances and remained elevated; this is different from the effects when the analysis is more complete, as presented in Figures 11-5 and 11-6.



of the arterial pressure rise. Therefore, in this major aspect, the model of Figure 11-1 fails almost completely. Therefore, we must determine whether there has been an error in the development of the schema of Figure 11-1 or whether there is still something missing from the schema. To make the schema predict more accurately the long-term regulation of the circulation, several other important factors were added to the system as described in the following section.

**Modifying Control Loops for the Basic Schema of Long-Term Regulation**

Three separate factors play major roles in modifying the basic control circuit of Figure 11-1. These are (1) autoregulation of blood flow through the individual tissues of the body, (2) load effects on the heart, and (3) autonomic reflexes. Figure 11-5 illustrates the effects of all these factors on circulatory control, and they may be described as follows.

**EFFECT OF AUTOREGULATION ON LONG-TERM CIRCULATORY CONTROL.** There are two different types of autoregulation, both of which affect circulatory regulation profoundly. The first of these, which can be called *vasomotor autoregulation*, is immediate adjustment of vascular tone in response to local blood flow through each individual tissue. The second, which we can call *vascularity autoregulation*, is adjustment of the vascularity of each tissue in proportion to the needed blood flow. Vasomotor autoregulation allows the circulatory system to adjust its blood flow through each tissue area within a matter of seconds or minutes to help maintain that amount of flow required for adequate nutrition of the tissue or for some other specific function of the tissue. In most tissues of the body, it seems that abnormal oxygen pressure in the tissue is the most important factor for initiating this type of autoregulation.<sup>8</sup> That is, whenever the oxygen concentration falls below a normal mean value, the blood vessels

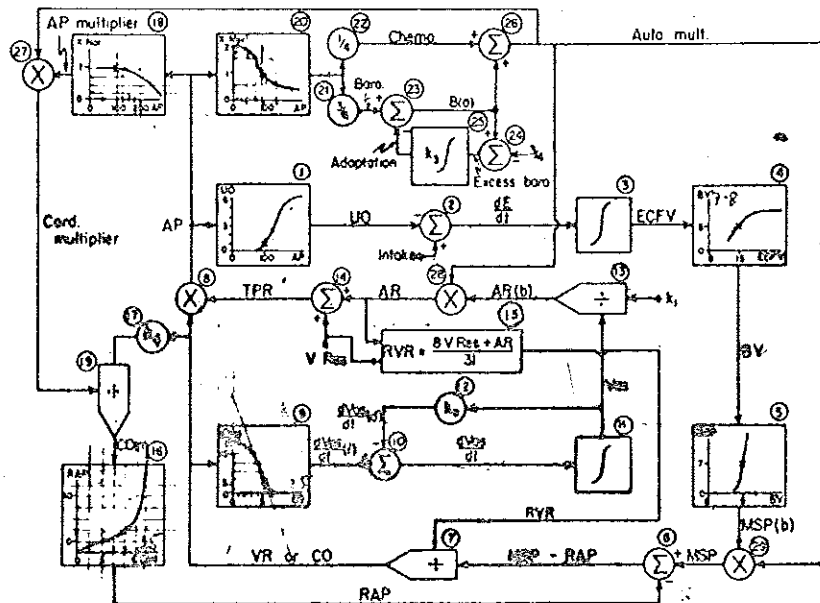


FIGURE 11-5. A more complex system analysis for long-term regulation of circulatory function.

automatically dilate. On the other hand, whenever excess oxygen occurs in the tissue, the vessels automatically constrict. The degree of the dilatation appears to have a limit of about three- to fourfold increase in blood flow, and the degree of constriction appears to be limited to about 30 to 50 per cent constriction. The vasomotor type of autoregulation occurs under several different conditions. First, when the arterial pressure is decreased or increased, this type of autoregulation helps to maintain automatically an almost steady blood flow through the tissues. Second, when the metabolism of the tissue increases so that increased quantities of oxygen are used, vasodilatation occurs automatically to supply the additional amounts of oxygen needed by the tissue.

Some types of vasomotor autoregulation are based on other factors besides need of the tissues for oxygen. For instance, autoregulation of blood flow through the kidneys appears to be related more to the electrolyte load in the plasma entering the kidneys than to the availability of oxygen;<sup>9</sup> in the brain, autoregulation appears to be related more to the rate of formation of carbon dioxide than to the rate of delivery of oxygen to the brain.<sup>10</sup>

The second type of autoregulation, vascularity autoregulation, has only rarely been known by the name autoregulation. Instead, it has usually been called "collateral circulation." Every clinician recognizes that when a major artery becomes occluded, the blood flow to the tissues supplied by the artery immediately becomes deficient. However, over a period of days to weeks, smaller collateral arteries connecting through devious routes with the peripheral vessels of the tissue gradually dilate and also sprout new branches to supply the tissue with more or less adequate blood flow. If the original occluded artery is then made patent, these collateral vessels gradually recede. Likewise, when an animal or human being remains at high altitudes for several weeks new vessels grow, and these vessels disappear when the subject is brought back to normal atmospheric pressure. Thus, this phenomenon of increase and decrease in vascularity of a tissue in response to the tissue need for blood flow is an important long-term autoregulatory process, and it plays a major role in regulation of the circulation. The important question for us to ask at this time is, how important quantitatively is this long-term alteration in tissue vascularity? The answer to this is that the meager data presently available indicate a surprisingly dominant role played by the long-term vascularity effect in regulating circulatory function. Two very important studies on the alteration of tissue vascularity under different circulatory states are the following.

First, a number of different investigators have created artificial coarctation of the aorta.<sup>11</sup> Immediately after causing this condition, the arterial pressure and blood flow in the lower part of the body both fall to seriously low levels. Conversely, the arterial pressure and the blood flow to the tissues in the upper part of the body rise to excessively high values. However, after several weeks, the arterial pressure in the lower part of the body is back to normal, and the blood flow through each individual tissue is also so near to normal that no abnormality in the measured blood flows can usually be found. In the upper part of the body the blood pressure may still be as great as two times normal, and yet here also the blood flow through the tissues, as best can be measured, is essentially equal to the blood flow per unit mass of tissue in the lower part of the body. This experiment indicates that within a period of several weeks the blood flows in the two different areas of the body have autoregulated enough that their flows per unit mass of tissue are essentially equal. This indicates, therefore, that long-term vascularity autoregulation can cause almost complete compensation for rather drastic circulatory disturbances. If this is true, it is necessary in any long-term

model of circulatory function to consider that blood flow through each local tissue area remains relatively constant regardless of whatever else occurs in the circulation. In other words, blood flow through the local tissue areas in the long-term model cannot be one of the significant variables of the control system. Instead, it is an almost fixed quantity, regulated continuously in each local tissue area, but having a long time constant of regulation.

The second experiment which indicates that local autoregulation of tissue vascularity plays a major role in overall circulatory regulation demonstrates the effect of oxygen breathing on the growth of retinal blood vessels in the newborn infant.<sup>12</sup> In a newborn premature infant, the vasculature of the retina has not developed fully. If the infant then breathes pure oxygen, the newly budding retinal vessels begin to disappear, and further growth of vessels essentially ceases. If after several days the infant is taken out of the oxygen, an explosive growth of new vessels begins. This growth is so great that the vessels actually grow out of the retina into the vitreous humor of the eye. Once the tissues receive adequate nutrition by way of these vessels, many of the vessels that have grown into the vitreous humor disappear once again and leave tight fibrous bands in their places. These fibrous bands gradually contract and pull the retina away from the choroid, causing blindness in these babies. This is the explanation for the blindness caused by the condition called retrolental fibroplasia. In our present discussion, however, the sequence of events that takes place in these infants demonstrates extremely rapid growth of new vessels in tissues deprived of adequate nutrition—specifically, deprived of oxygen. On the other hand, when excess oxygen is available the growth of vessels essentially ceases.

From these experiments, from other experiments on the growth of blood vessels into granulation tissue, and from experiments on the development of collateral blood vessels in ischemic tissues—such as in the heart, muscle, hind legs, and so forth—one can conclude that we have in our body a mechanism for continual adjustment of the ratio of vasculature to tissue mass. Whenever the vasculature ratio falls below some critical value, there is a net gain of vessels; and whenever the ratio rises above the critical value, there is a net loss of vessels.

From all the preceding discussion it is evident that we have a large amount of qualitative information and a small amount of quantitative information proving that the two different types of autoregulation, the acute vasomotor type and the delayed vascularity type, play major roles in long-term regulation of the circulation. Yet, the precise data that we need to put the autoregulatory phenomenon into the schema of circulatory control is still lacking. Nevertheless, to obtain a general idea of how autoregulation affects circulatory function, we have proceeded in the following manner to add it to the basic schema of Figure 11-1.

In Figure 11-5, Blocks 1 through 8 are exactly the same as the blocks in Figure 11-1. Blocks 9 through 15 represent the autoregulation phenomena. Block 9 shows an assumed relationship between cardiac output and the rate of development of the vasculature. The development can be in either of two forms, dilatation of already present vessels or growth of new vessels. The time course of these two responses is tremendously different, but, to simplify the process in Figure 11-5, we have put these two factors together into a single average curve. The quantitative values in the curve of Block 9 are derived primarily from the experiments on blood vessel development in the retina of the eye as quoted previously and on the development of vasculature in the artificial coarctation experiments, also quoted previously. That is, whenever flow through the tissues rises 20 to 30 per cent above normal, the tissue vascularity

appears to decrease very rapidly. Yet a decrease in blood flow through tissues of only 20 to 30 per cent appears to stimulate opening up of additional vasculature at extremely rapid rates. In Block 9 it is illustrated that a 50 per cent decrease in cardiac output stimulates the growth of new vasculature at a rate five to six times normal. This is an almost total guess at the present time, but this rate has been determined by a curve-fitting process as follows. Later in the chapter we will show that renal abnormalities cause an initial rise in cardiac output during which time the arterial pressure increases, but within two to three days the cardiac output falls back to normal. These results have been obtained experimentally, and analytical results from the system diagram of Figure 11-5 show precisely the same effects. However, the time sequence of this rise and fall in cardiac output is determined almost entirely by the curve of Block 9, and the values applied to this curve can be fitted so that the model results fit the experimental results. This is the manner in which the quantitative values of Block 9 have been determined.

Block 10 is a summing point where the rate of formation of new vasculature is added and the rate of destruction of old vasculature is subtracted. The output of this block represents the net rate of change of the vasculature of the body.

Block 11 integrates the rate of change of vasculature to determine the momentary vascularity of the entire body.

Block 12 calculates the rate of destruction of vasculature in the body, making the assumption that the rate of destruction is a constant proportion of the total vasculature.

Block 13 calculates the basic arterial resistance ( $AR_0$ ). This is done by dividing the constant,  $k_1$ , by the vascularity of the body. That is, the greater the vascularity, the less is the arterial resistance.

Block 14 calculates the total peripheral resistance by adding arterial resistance to venous resistance.

Block 15 calculates the resistance to venous return, using an algebraic expression which relates venous resistance, arterial resistance, and resistance to venous return. This algebraic equation was determined experimentally in animals in which the resistance to venous return was determined while the venous resistance was altered by constriction of major veins and the arterial resistance was altered by injection of microspheres into the arterial circulation.<sup>13</sup>

Figure 11-6 illustrates the same simulated experiment as that shown in Figure 11-4, demonstrating the important effects of adding this autoregulatory sub-loop to the system diagram. First, the renal mass was decreased to one-third normal, thereby decreasing renal function. Second, the intake of fluid was increased to 2.5 times normal. Decreasing the renal mass caused a very slight transient rise in cardiac output and a permanent but small rise in both total peripheral resistance and arterial pressure. Then when fluid intake was increased 2.5 times, there was a transient rise in cardiac output to approximately 20 per cent above normal, while the total peripheral resistance and arterial pressure both rose markedly and remained elevated. Note especially that the results in Figure 11-6 are quite different from those in Figure 11-4 because, now, the cardiac output rises only transiently during the initial rise in total peripheral resistance and arterial pressure, but the cardiac output does not remain elevated. Instead, it falls almost all the way back to normal. But in Figure 11-4, before autoregulation was put into the system model, the cardiac output rose markedly at the same time that the arterial pressure rose, and it remained elevated. Other aspects of Figure 11-6 will be discussed later after describing additional control factors in the system.



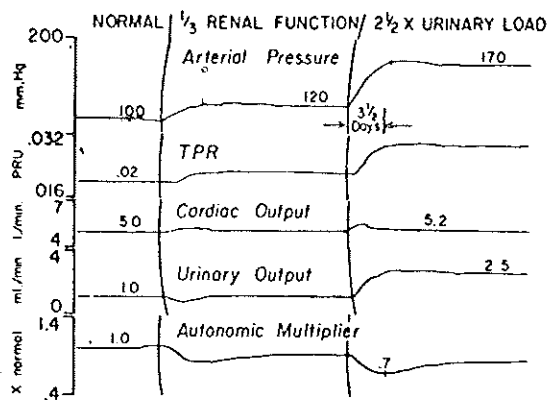


FIGURE 11-6. Computed effects of (a) reducing the renal mass to one-third normal and (b) increasing the urinary load to two and one-half times normal after reducing the renal mass. The system diagram of Figure 11-5 was used in these computations. Note that the cardiac output remained elevated only for the first two to three days. Note also that the autonomic nervous system reduced the effects that would have occurred had it not been for the autonomic feedback system.

Figure 11-7 illustrates an actual experiment of the type simulated by the computer in Figure 11-6. In this experiment, two-thirds of the renal mass of a dog had already been removed, and arterial pressure and cardiac output were recorded. Then infusion of normal saline was begun at a constant rate each day. Note that there was a rise in cardiac output but that this elevation lasted for only two to three days. It was during this time that the arterial pressure rose to a new height, but the arterial pressure remained elevated while the cardiac output fell essentially back to normal. This was exactly the same effect as that illustrated by the computer analysis of Figure 11-6.

Not shown in the diagram of Figure 11-6 is the fact that the computer also predicted a transient increase in extracellular fluid volume, blood volume, and

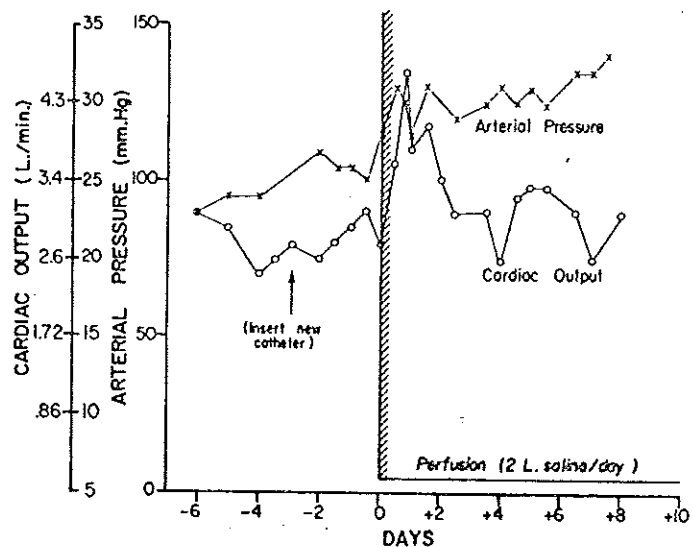


FIGURE 11-7. Results from an animal experiment in which the renal mass had been reduced to one-third normal and the animal then loaded with excess salt and water. Note that when the excess load was added, the cardiac output rose transiently 30 to 50 per cent during the first few days but then returned essentially to normal. On the other hand, the arterial pressure rose to a high value and remained elevated. These experimental results are precisely the same as those observed in the computation of Figure 11-6.

interstitial fluid pressure at the onset of the hypertension. However, in each of these cases, the computer predicted that they would return at least part way toward normal. Experiments by Douglas et al.<sup>14</sup> showed that the extracellular fluid volume, blood volume, and interstitial fluid pressure all do indeed increase markedly at the onset of salt loading hypertension but that all these factors return toward normal within a few days, each one of them remaining slightly above normal indefinitely but hardly at an amount measurable under most physiological conditions.

**EFFECTS OF LOADING THE HEART.** The heart can be loaded in two different ways: (1) by requiring it to pump additional cardiac output and (2) by requiring it to pump against elevated arterial pressure. The cardiac output loading factor is illustrated by Blocks 16 and 17, and the arterial pressure loading effect is illustrated by Blocks 18 and 19 (Fig. 11-5).

Block 16 shows a typical Starling curve of the heart of the type first published by Patterson and Starling in 1914.<sup>15</sup> It illustrates the relationship between cardiac output and right atrial pressure. This curve is actually a function curve of the entire cardiopulmonary system, showing that as the cardiac output rises, the increased volume that the heart is required to pump causes progressively increasing back pressure in the right atrium. When the cardiac output rises above approximately 12 to 15 liters per minute, the right atrial pressure rises precipitously. This precipitous rise limits the range of function of the circulatory system because, when the limit is reached, the circulation has also reached the greatest cardiac output that it can attain.

Block 17 is a multiplier factor for making the heart abnormal. If the factor,  $k_4$ , is less than 1.0, the heart becomes supernormal. If it is greater than 1.0, it becomes subnormal. The manner in which this works is the following. The Starling curve plotted in Block 16 is for a normal heart, for which reason the cardiac output marked on the abscissa of this curve is listed as  $CO(n)$ . However, if we multiply the cardiac output by a factor of three, this will make  $CO(n)$  three times as great as  $CO$ . As a result, when  $CO$  rises to approximately 5 liters per minute,  $CO(n)$  will have already reached 15 liters and the operational point on the curve will have already reached the precipitous rise in right atrial pressure. Thus, when  $k_4$  equals three, this is the same as making the heart one-third normal in pumping effectiveness.

Arterial pressure load affects cardiac function approximately as illustrated in Block 18. This shows that, as long as the arterial pressure is below 150 mm. Hg, the pumping ability of the heart remains almost normal. However, as the arterial pressure rises above 150 mm. Hg, the pumping ability of the heart begins to fade and actually reaches zero at an arterial pressure of 225 to 300 mm. Hg.<sup>16</sup> The output from Block 18 is expressed in terms of fraction of normal, and Block 19 feeds this value into the calculation of  $CO(n)$  in such a way that a change in pressure load on the heart will shift the operating point in the proper direction on the curve of Block 16.

The importance of putting cardiac load factors into the circulatory model is illustrated dramatically in Figure 11-8. In this figure, several parameters of circulatory function are displayed when the heart was first normal. Then the heart's pumping effectiveness was decreased rapidly to 0.5 normal and finally to 0.33 normal. Note that immediately upon decreasing the pumping effectiveness of the heart, the arterial pressure and cardiac output both fell and the right atrial pressure rose. During the next day or so, the extracellular fluid volume increased, the right atrial pressure increased still further, and the cardiac output and arterial pressure returned essentially to normal. The two

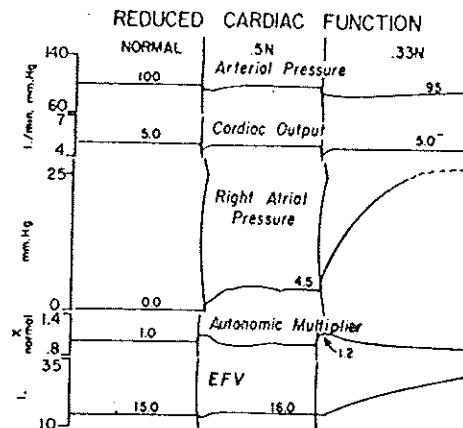


FIGURE 11-8. Computed effects of reducing the pumping ability of the heart (a) to 0.5 normal and (b) to 0.33 normal. Note that the effects of reducing the pumping ability to 0.5 normal are so insignificant that they would not be measurable in an experimental subject. However, reducing the pumping ability of the heart to 0.33 normal causes drastic effects.

most important demonstrations in Figure 11-8 were the effects on right atrial pressure and extracellular fluid volume when the cardiac pumping ability was decreased to 0.33 normal. At this level of pumping, the heart had reached the precipitous rise in right atrial pressure illustrated in Block 16 of Figure 11-5. The right atrial pressure continued to rise, and despite this rise in right atrial pressure the cardiac output did not increase further. Therefore, the arterial pressure did not increase back to normal, the urinary output did not increase greater than urinary output. In other words, the circulatory system had reached its limit of compensation so far as fluid balance was concerned. As a result, progressive edema appeared, and the person was in "decompensated" cardiac failure. One can see immediately that this process of decompensation occurs when the steep portion of the curve in Figure 11-16 is reached.

**EFFECT OF AUTONOMIC REFLEXES ON LONG-TERM REGULATION OF THE CIRCULATION.** Blocks 20 through 29 of Figure 11-5 represent the effects of autonomic reflexes on long-term circulatory control. Obviously, these effects have been tremendously abbreviated in the model, but despite the abbreviation they are probably as accurate as our present data will allow. There are three different types of autonomic effects that play major roles in long-term circulatory function. These are (1) autonomic reflexes modifying the effectiveness of the heart as a pump, (2) reflexes affecting arterial resistance, and (3) reflexes affecting mean systemic pressure. Quantitative data on these different reflexes indicate that in each case the usual circulatory reflexes have a range of activity that will allow approximately a fourfold change in each of the three major factors affected by the reflexes. Thus, when the arterial pressure decreases to approximately one-half normal, this elicits both baroreceptor and chemoreceptor reflexes. The sum total of these two effects almost doubles the effectiveness of the heart as a pump;<sup>17</sup> it also approximately doubles the arterial resistance,<sup>18</sup> and it approximately doubles the mean systemic pressure.<sup>4</sup> On the other hand, when the arterial pressure rises much too high, both baroreceptor and chemoreceptor reflex activities greatly diminish. As a result, cardiac activity often decreases to as low as one-half normal, arterial resistance decreases to as low as one-half normal, and mean systemic pressure decreases almost to one-half normal. Therefore, in Block 20 we have illustrated that changes in arterial pressure can change autonomic reflex output between the levels of two times

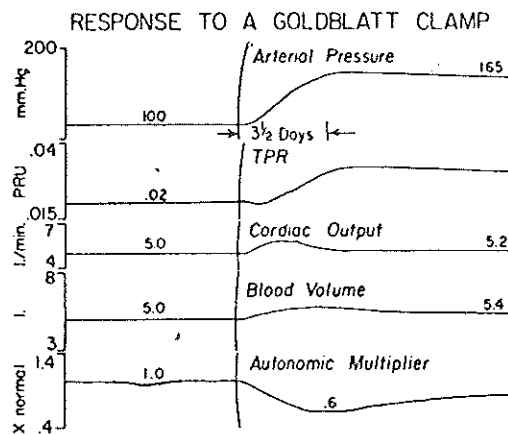
normal and one-half normal. Blocks 21 and 22 simply indicate a separation between the baro- and chemoreceptor activity. It is assumed that approximately three fourths of the normal reflex activity is caused by the baroreceptors and approximately one fourth by the chemoreceptors. However, there appears to be one major difference between the baroreceptors and the chemoreceptors; it has been reported that the baroreceptor reflex will over a period of several days adapt to extinction,<sup>19</sup> whereas the chemoreceptor reflexes have been reported not to adapt at all.<sup>20</sup> Blocks 23, 24, and 25 represent baroreceptor adaptation. When the output of Block 23 is greater than three fourths, this represents an excess baroreceptor signal, and Block 24 subtracts the value three fourths from this. The output of Block 24 is integrated in Block 25 to give progressive adaptation. The adaptation then is subtracted in Block 23 from the initial baroreceptor signal to give the adapted baro signal (Ba). Block 26 adds the chemoreceptor signal to the baroreceptor signal, and the output of this block is called the *autonomic multiplier*. Block 27 applies this autonomic multiplier effect to the heart. Block 28 applies it to arterial resistance, and Block 29 applies it to mean systemic pressure.

We can now look back to Figures 11-6 and 11-8 and see how the autonomic multiplier operates in different circulatory conditions. Note in Figure 11-6 that as the arterial pressure rises to a high value, the autonomic multiplier becomes less than 1.0. That is, the high arterial pressure causes a negative reflex effect to decrease cardiac activity, to decrease arterial resistance, and to decrease mean systemic pressure. This less than unity autonomic multiplier diminishes the rise in arterial pressure that would have occurred had it not been for the autonomic multiplier. However, note also that the autonomic multiplier effect is much greater while the arterial pressure is in the rising phase than it is a few days later. The reason for this is that the baroreceptors respond strongly when the arterial pressure first rises but later adapt to extinction. Thus, the baroreceptors act as a "braking" mechanism on the rise in arterial pressure that occurs in renal failure. Yet, the baroreceptor mechanism, since it adapts to extinction, does not affect even in the least the final equilibrium level to which the arterial pressure rises. On the other hand, the chemoreceptor feedback mechanism, which supposedly does not adapt, does have a long-term effect to help keep the arterial pressure from rising quite so high as it would rise were it not for this autonomic multiplier.

In Figure 11-8 we see that the autonomic multiplier plays a slight role in helping the circulatory system to compensate when the pumping effectiveness of the heart is decreased to a low value. During the first few days after an acute heart attack, the autonomic multiplier can exert considerable beneficial effect on circulatory function. However, here again, adaptation of the baroreceptors appears to limit the duration of the strong autonomic multiplier effects, and the persistent autonomic multiplier effects caused by the chemoreceptors do not appear to be exceedingly important.

Figure 11-9 illustrates a computer analysis of effects which one would predict when a Goldblatt clamp is applied to the renal artery. In this case, the results are very much the same as those shown in Figure 11-6 in which the renal mass was decreased—an initial rise in cardiac output, a transient overshoot in blood volume, a transient decrease in autonomic multiplier, but a permanent rise in both total peripheral resistance and arterial pressure. Many of the effects illustrated in this computer diagram have actually been demonstrated experimentally, such as the overshooting cardiac output during the early period of the Goldblatt clamp,<sup>21</sup> the transient increase in fluid volumes during

## 192 PHYSICAL BASES OF CIRCULATORY TRANSPORT



**FIGURE 11-9.** Computed effects of applying Goldblatt clamps to the renal arteries. The system diagram of Figure 11-5 was used in this analysis. Note that the cardiac output remains elevated for about three and one-half days, and there is also an increase in blood volume, a large proportion of which is transient. The autonomic multiplier delays the rise in arterial pressure.

the first few days,<sup>22</sup> and the permanent rise in total peripheral resistance and arterial pressure.

Thus, the computer results illustrated in Figures 11-6, 11-8, and 11-9 give almost the identical effects that have been demonstrated experimentally in two different types of renal disease and that occur in decompensated heart disease. Note that it has not been necessary to invoke extreme degrees of reflex activity and that it has not been necessary to invoke major changes in hormonal balances of the body nor to invoke any part of the renin-angiotensin system that is usually blamed for many of these effects.

On studying the circulatory model of Figure 11-5 very carefully, one can see several very critical and yet subtle factors that help to explain many facets of circulatory function and that have been poorly understood previously. First, in Block 4, when the extracellular fluid volume reaches a certain critical level the blood volume stops increasing. Second, in Block 5, very minute changes in blood volume can cause very marked changes in mean systemic pressure. This means that relatively minute alterations in fluid volume can have powerful effects on the circulation. Third, in Blocks 9 through 15, one can see that the phenomenon of autoregulation automatically adjusts the cardiac output to an almost normal mean value under practically all abnormal circulatory conditions. Therefore, one would not expect the cardiac output to change markedly even in such states as renal failure or even moderate degrees of cardiac failure. However, during this process of autoregulation the total peripheral resistance and arterial pressure are often altered markedly. Thus, in renal hypertension, an unmeasurable rise in cardiac output operates through the medium of autoregulation to cause a tremendous increase in arterial pressure. Indeed, quantitatively, only a few per cent increase in cardiac output eventually multiplies to cause a 50 per cent increase in arterial pressure. Therefore, the gain of certain portions of the system is tremendous because of multiplication factors in the loop. The two most important multiplication steps are caused by the steep slope in Block 5 and the autoregulation system in Blocks 9 through 15.

Another critical point in the system diagram occurs in Block 16, which illustrates that beyond a certain degree of loading, the right atrial pressure begins to rise precipitously, which is the basis of the phenomenon called decompensated congestive heart failure.

Finally, one of the most significant features of this circulatory model is the fact that it shows autonomic reflexes not to be very important in long-term

regulation of the circulation. Indeed, this is borne out in clinical practice, because literally thousands of human beings have lost their autonomic reflexes either totally or almost totally, and still their circulatory systems function almost normally. For instance, almost all the autonomic reflexes are lost when the neck is broken above C-7, which is a very common occurrence. Also, it was a common surgical practice a few years ago to totally sympathectomize patients for hypertension, and yet the circulatory system continued to operate almost normally.

In essence, therefore, long-term regulation of the circulation is based primarily on an interplay between circulatory function and body fluid volume regulation. As circulatory function improves, body fluids are lost, and the consequent loss of blood volume leads to decreased circulatory activity, thus creating an appropriate negative feedback loop for regulation. This regulation is exceedingly powerful because of several stages of high gain within the loop, especially because of the tremendously high gain afforded by the phenomenon of autoregulation.

### LONG-TERM INTERSTITIAL FLUID REGULATION

#### The Basic Circuit

In the schemata of Figures 11-1 and 11-5, the details of body fluid dynamics were lumped together in several summarizing curves. For instance, Block 4 of these two figures was an overall summarizing relationship between extracellular fluid volume and blood volume. However, the details of body fluid dynamics provide much additional information that is of value in understanding long-term regulation of the circulation. This section of the chapter will present some of these details, especially as they apply to interstitial fluid dynamics and to the development of edema.

Figure 11-10 illustrates the basic circuit for regulation of interstitial fluid volume and interstitial fluid pressure. Block 1 of this figure represents Starling's equilibrium of the capillaries<sup>23</sup> which states that the net pressure tending to cause fluid to pass through the capillary membrane is equal to capillary pressure, plus tissue colloid osmotic pressure, minus interstitial fluid pressure, and minus plasma colloid osmotic pressure.

Block 2 of Figure 11-10 represents the second factor that has to do with passage of fluid through the capillary membrane. This is the permeability of the capillary. Thus, Block 2 multiplies the net pressure gradient across the capillary wall by the permeability,  $k_p$ . The output of Block 2 gives the net rate of fluid movement through the capillary wall.

Block 3 integrates the rate of movement through the capillary wall, and the output of this block is the momentary interstitial fluid volume.

Block 4 shows the volume-pressure curve of the interstitial fluid spaces.<sup>24</sup>

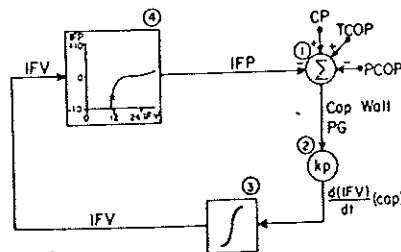


FIGURE 11-10. Basic feedback circuit for regulation of interstitial fluid volume and interstitial fluid pressure.

3. Den till analog simulering anpassade modellen

Med utgångspunkt från blockschemat på sid 115 kan systemets matematiska modell byggas upp.<sup>x)</sup> De flesta sambanden mellan de olika storheterna finns kommenterade i föregående kapitel, och systemets oskalade ekvationer ställs upp enligt bilaga 2. Av ekvationerna framgår att systemet är olineärt samt av så hög ordning, att nuvarande allmänna undersökningsmetoder för olineära system ej är applicerbara. Den sifferbeteckning, som föregår varje ekvation, hänför sig till motsvarande nummer i blockschemat. Variabel och parameterförteckning finns i bil. 1. Sorten "normal units" är en dimensionslös storhet. Normal units är det engelska uttrycket för storhetens värde dividerat med normalvärdet. Förteckning över variabelernas normalvärden finns i bil. 3. De normal- och konstantvärden som inte framgår av utdraget ur ref. 1 har erhållits ur korrespondens med artikelförfattarna. Amplitudskalningen har skett enligt bil. 4 och tidsskalningen är gjord så, att en sekunds maskintid = 1000 minuter i verklig tid. För de skalade ekvationerna redogöres i bil. 6. De sju något komplexa funktionssambanden i blockschemat medförde, att vi undersökte systemets uppförande, då dessa ersatts med lineariseringar kring normalvärdena. Dessa lineariserade ekvationer presenteras i bil. 7. Vid återgivningen av de verkliga funktionssambanden, har vi varit hänvisade till att extrahera värdepar ur det givna blockschemat, varför noggrannheten försämrats. Dock torde med hänsyn till den normala spridningen hos dessa medicinska data, noggrannheten var fullgod. Med hjälp av diodfunktionsgivare, vilkas inställning är en mycket tidskrävande procedur, infördes funktionerna i analogimaskinsystemet (se bil. 5). Det fullständiga analogimaskinschemat åskådliggöres i bil 9. Potentiometerlista, se bil. 8.

Ur blockschemat framgår att ett flertal kretsar saknar transportfördröjning. Detta fenomen, en s.k. algebraisk loop, medför vid simulering på analogimaskin lätt instabila högfrekventa svängningar. Eftersom de fysiologiska reaktioner, som vi här studerar, ej kan anses momentana, är det välbefogat, att filter med i förhållande till processernas snabbhet passande tidskonstanter insättes i respektive looper. Matematiskt återges en transportfördröjning med termen  $e^{-sT}$ . Vi har approximerat denna med de två första termerna i serieutvecklingen. I looperna har alltså installerats element realiserande överföringsoperatören  $\frac{1}{1+sT}$ . Förstärkarna 05, 20, 40 och 50 (se bil 9) utgör sådana stabiliserande lågpasfilter, vilka alltså både förhindrar instabiliteter och uppfyller de krav den fysiologiska verkligheten ställer. Tidskonstanterna är för 05, 20 och 40 1 min och för 50 10 min. Ovannämnda tidskonstanter är små jämfört med systemets övriga.

x) Ekvationsöversikt finns i bilaga 2.

Beträffande switcharna (se bil.10) bör följande sägas: switcharna 00, 10 och 20 användes för till- och frånkoppling av olika systemstörningar. Övriga numrerade switchar medför om de står i vänsterläge(L), att de förut nämnda lineariserade ekvationerna användes och om de står i högerläge (R), att de verkliga funktions-sambanden användes. De med bokstäverna A, B, C och D betecknade switcharnas vänsterläge (L) användes då man vill hålla vissa variabler konstanta och switcharna E, F, G, H och I:s högerläge (R) då man önskar en detaljerad återgivning på skrivaren av de berörda variablerna.

8-kanalskrivarens insignaler enligt kopplingsschemat i bil. 9, utgöres av impulser enligt bil. 11.

Några förberedande simuleringar av det långtidsreglerade systemet kördes i en analogmaskin av typ PACE 31-R, medan den slutgiltiga simuleringen gjordes i en analogmaskin av typ PACE 231 R-V. Beteckningarna av komponenter i kopplingsschemat i bil. 9 hänför sig till resp. komponenter enligt kopplingspanel till sistnämnda analogmaskin.



#### 4. Simulerade avvikelser från normalfallet

Denna undersökning avsåg att kvantitativt och kvalitativt jämföra den fysiologiska verkligheten med simuleringsresultaten vid olika patologiska förändringar. Nämnade förändringar bestod i att:

- 1) reducera den normala njurfunktionen med  $2/3$ .
- 2) öka det normala vätskeintaget 2,5 gånger.
- 3) öka det normala vätskeintaget 2,5 gånger vid en med  $2/3$  reducerad normal njurfunktion.
- 4) reducera den normala hjärtfunktionen med  $1/2$
- 5) reducera den normala hjärtfunktionen med  $2/3$
- 6) avbryta blodtillflödet till njurarna
- 7) avbryta väsketillströmningen till kroppen

Medicinska data avseende dessa förändringar är ganska lätt åtkomliga, då de även ur medicinsk synvinkel är väldefinierade och rätt ofta förekommande.

Tekniskt åstadkommes dessa förändringar enligt följande; (se också bil. 10):

- 1) Switch 10 slås från C till L, varigenom vid givet AP UO på utgången av förstärkare 49 minskas till  $1/3$  av normalvärdet vid detta blodtryck. P 62 har nämligen inställningen 0.3337.
- 2) Switch 20 slås till L. Till insignalen på förstärkare 26 adderas då en signal från P63 motsvarande 1,5 gånger det normala vätskeintaget.
- 3) Se diskussionerna under 1) och 2).
- 4) Switch 00 slås från C till R. Potentiometern P61 är så inställd att  $K_4$  i ekvation 17 antar värdet 2. Enligt sid 120 raderna 24-34 reduceras då hjärtfunktionen till hälften av sitt normalvärde.
- 5) Switch 00 slås från C till L. För övrigt hänvisas till vad som sades under 4.  $K_4$  antar värdet 3.
- 6) Switch 10 slås till R. På detta sätt är det egentligen UO som avbrytes. I vårt system är emellertid effekten av detta densamma, som om avbrottet hade skett på ingångarna till förstärkare 25, varigenom primärt AP vid njuren skulle blivit lika med 0.
- 7) De båda ingångarna från potentiometrarna P62 och P26 bryts bort.

Då åtskilliga av de i systemet ingående konstanterna enligt medicinsk expertis får anses valda med rätt stor osäkerhet, studerades också systemets uppförande vid variation av dess konstanter:

$K_1$	varieras med pot.	50
$K_2$	" " "	56
$K_3$	" " "	52
RVR	" " "	55
Chemo och Baro	" " "	58 och 59
VRes	" " "	53 och 60

Simuleringen av systemet inleddes med undersökningar på en starkt förenklad modell med de i blockschemat ingående ekvationerna lineariserade kring sina normalvärden,  $AR(b) = \text{konst.}$  och  $AuM = \text{konst.}$  Modellen byggdes därefter ut med variabelt  $AuM$  och  $AR(b)$ . Slutligen ersattes lineariseringarna med de verkliga funktionerna. Lineariseringarna konstruerades enligt bil. 7.

## 5. Tolkning av diagram och tabeller

Resultaten av simuleringarna kommenteras i det efterföljande kapitlet samt redovisas i kurvor från 8-kanalsskrivaren i diagram 1-52 och i tabellerna 1-52.

Kurvorna åskådliggör den skalade variabelns variationer. Studera t.ex. första kurvan i diagram 1. Längst till vänster finns beteckningarna [0,32 AP], 2V/linje. Den första beteckningen innebär, att den från analogimaskinen uttagna signalen, uttryckt i volt, representerar 32 % av det arteriella blodtrycket. Är t.ex. blodtrycket 100 mm Hg, är signalen 32 volt. Den andra beteckningen anger den valda känsligheten på skrivaren. Sålunda innebär beteckningen 2V/linje, att man vid avläsandet av kurvan skall multiplicera det antal linjer, över vilket utslaget sträcker sig, med 2, för att få skrivarens insignalvärde i volt. Söker man alltså med utgångspunkt från kurvan blodtryckets aktuella värde, multiplicerar man utslaget, uttryckt i antal linjer med 2 och dividerar med 0,32. Ovan angivna beräkningsgång gäller generellt för diagram 1-52.

Vid studium av tabellerna 1-52 bör observeras, att tabell 1 hör ihop med diagram 1, tabell 2 med diagram 2 osv. Siffrorna i kolumn "kanal" syftar på kanalerna i motsvarande diagram. I tabellerna anges värdet av den oskalade storheten; alltså storhetens verkliga värde uttryckt i sorter enligt följande:

kanal	1	AP	mm Hg
"	2	TPR	mm Hg . min/ml
"	3	CO	l/min
"	4	UO	ml/min
"	5	AuM	normal units
"	6	RAP	mm Hg
"	7	ECFV	l

I tabell 36,1-7 anger kanal 4 VAS i normal units. Med (Beg.-värde) avses utsignalen från det ostörda systemet med analogimaskinen i "operate-mode". I kolumnerna märkta "översläng" redovisas den mest markanta överslängen efter det att störningen inkopplats. Med steady-state-värde menas det värde variabeln asymptotiskt tycks närma sig efter till- eller fränkopplad störning. Ett jämförande studium av en variabels amplitud hos "överslängen" respektive "steady-state-värdet" torde kunna ge någon uppfattning om systemets stabilitet. I kolumner märkta "Tid" anges den tid, uttryckt i timmar, som förflutit från närmast föregående till- eller fränkoppling av störning tills det omedelbart till vänster angivna amplitudvärdet nåtts.

Den siffra, som anges inom parentes i de tidskolumner som följer steady-state-värde-kolumnerna, markerar den tid, som förflutit från föregående till- eller frånslag av störning intill den tidpunkt, varefter variabeln ej avviker med mer än tio procent från slutvärdet. Med "pålagd störning" menas den period under vilken störningar tillkopplas och med "återhämtning" den period under vilken störningar frånkopplas. Varje till- eller frånkoppling av en störning redovisas i fyra på varandra följande kolumner: översläng, tid, steady-state-värde, tid. Ovan angivna anvisningar kan exempelvis utnyttjas för studium av kurva:1 i diagram 1 med hjälp av tabell 1. På raden märkt "kanal 1" redovisas alltså det arteriella blodtryckets variationer. Begynnelsevärdet fås ur den raka delen av kurvan som föregår den tidpunkt då störningen, markerad med pil och kommentarer "1/3 renal function" får påverka systemet. Värdet på AP är i detta fall 98,6 mm Hg i det ostörda systemet. 110,5 timmar efter det att nyssnämnda störning tillkopplats når blodtrycket det största värdet 135,5 mm Hg och efter 255,0 timmar slutvärdet 129,4 mm Hg. Men redan efter 34,0 timmar har den tidpunkt nåtts, varefter AP varierar med mindre än 10 % av slutvärdet. Så småningom frånkopplas störningen vid markeringen pil och kommentaren "normal renal function", varefter ett med ovan analogt resonemang kan tillämpas på återhämtningen.

## 6. Simuleringsresultat

Kurvorna i diagram 1-7 redovisar systemets reaktion på störningarna 1-7 på sid. 129 . Dessa kurvor representerar väldefinierade patologiska förändringar och kommenteras därför relativt utförligt. I systemen, vilkas simuleringsresultat redovisas i diagrammen 8-52, har någon storhet (X) ändrats innan simuleringen börjat. Dessa kurvor redovisar systemets reaktion på någon eller några av störningarna 1-7 på sid. och med denna storhet (X) förändrad. Det resulterande patologiska tillståndet blir i detta senare fall mer svårdefinierat och ett meningsfullt försök att medicinskt utvärdera kurvorna skulle ta alltför mycket tid och plats. Denna analys överlåtes till den speciellt intresserade. Det bör också fastslås att åtskilliga av de simuleringar vi gjort av humana skäl aldrig kan verifieras med hjälp av medicinska experiment på människor . Våra kommentarer inskränker sig till att nämna de mest iögonfallande topologiska avvikelserna jämfört med motsvarande kurvor i diagram 1-7.

Sifferbeteckningarna i de följande kommentarerna hänför sig till diagram och tabeller.

1. Njurarnas funktionsduglighet är nedsatt till  $1/3$  av den normala ( $1/3$  renal function). Den simulerade försämringen består i en nedsatt filtrationsförmåga i glomerulus, vilket kan inträffa vid t.ex. akut njurinflammation eller nefroskleros (kärlförträngningar). Simuleringsresultatet, som redovisas i diagram 1 och tabell 1, har god överensstämmelse med den fysiologiska verkligheten.
2. Väsketillförseln till kroppen har ökat till 2,5 gånger den normala (2,5 x urinary load). Detta tillstånd kan t.ex. uppstå vid feluppskattning av blodförlusten vid en operation och alltför mycket vätska tillföres intravenöst. Simuleringsresultaten har god överensstämmelse med verkligheten.
3. ( $1/3$  renal function) + (2,5 x urinary load). Försöket avbröts då ECFV uppnådde värdet 25 liter. God fysiologisk överensstämmelse.
- 4.1 Hjärtfunktionen är nedsatt till  $1/2$  av den normala ( $1/2$  cardiac function). Den simulerade försämringen består i att hjärtats pumpfunktion skadats, en följd av t.ex. infarkt, inflammation eller klaffel. Försöket visade god fysiologisk överensstämmelse.
- 4.2 Detaljerad återgivning av 4.1. Observera den ändrade inställningen av skrivaren.
- 5.1 Hjärtfunktionen är nedsatt till  $1/3$  av den normala ( $1/3$  cardiac function). Beträffande symptom och orsaker: se text under 4.1. Resultaten visade god fysiologisk överensstämmelse.
- 5.2 Detaljerad återgivning av 5.1. Observera den ändrade skivarinställningen.
6. Njurartären stryps så att blodtillförseln till båda njurarna stoppas, ett tillstånd som uppstår t.ex. efter bortopererande av njurar. Försöket bröts då ECFV nått 25 l. Ej helt tillfredsställande överensstämmelse med verkligheten: AP för högt. Då begreppet "Goldblatt clamp" ej innebär att blodtillförseln till njurarna helt stoppas är uttrycken där det förekommer i texten ej adekvat, men får i detta arbete innebära uppfört renalt blodflöde.
7. Väsketillförseln till kroppen avbrytes (Intake = 0). Ej helt tillfredsställande fysiologisk överensstämmelse, då UO aldrig blir = 0 ml/min.

8.  $K_1 = 2 \cdot K_1$  (normal)  
( $\frac{1}{3}$  renal function) + (2,5 x urinary load)  
TPR ökar 5-10 % och CO minskar ca 5 %.
9.  $K_1 = 2 \cdot K_1$  (normal).  
( $\frac{1}{3}$  cardiac function)  
Förutom vad som konstaterades i (8), bör också sägas att RAP och ECFV efter störningen ökar betydligt långsammare. Slutvärdet på RAP är endast 60 % av slutvärdet enligt diagram 5.1 och slutvärdet på ECFV endast 85 %.
10.  $K_1 = 0,5 \cdot K_1$  (normal).  
( $\frac{1}{3}$  renal function) + (2,5 x urinary load).  
TPR minskar ca 15 % och CO ökar ca 15 %
11.  $K_1 = 0,5 \cdot K_1$  (normal)  
( $\frac{1}{3}$  cardiac function).  
Se kommentar till (10). Vissa variabler uppnår nu ej steady-state-värde, utan försöket avbryts då ECFV = 25 liter.
- 12.1,2  $K_2 = 2 \cdot K_2$  (normal).  
( $\frac{1}{3}$  renal function) + (2,5 x urinary load).  
Att  $K_2$  ökar, borde primärt innebära att snabbare växlingar i "antal blodkärl" sker.
- 13.1,2  $K_2 = 2 \cdot K_2$  (normal).  
( $\frac{1}{3}$  cardiac function).

14. 1,2  $K_2 = 0,5 \cdot K_2$  (normal).

( $\frac{1}{3}$  renal function) + (2,5 x urinary load).

Att  $K_2$  minskar innebär primärt att förändringen av "antalet blodkärl" sker långsammare.

15. 1,2  $K_2 = 0,5 \cdot K_2$  (normal).

( $\frac{1}{3}$  cardiac function)

16.  $K_3 = 2 \cdot K_3$  (normal)

( $\frac{1}{3}$  renal function) + (2,5 x urinary load).

Större  $K_3$  innebär ett snabbare avtagande av det autonoma nervsystemets baroreceptorers inverkan. Systemet har blivit snabbare.

17.  $K_3 = 2 \cdot K_3$  (normal)

( $\frac{1}{3}$  cardiac function).

Se kommentar under 16.

18.  $K_3 = 0,5 \cdot K_3$  (normal).

( $\frac{1}{3}$  renal function) + (2,5 x urinary load).

Den andra pålagda stöningen resulterar i något större AP, TPR, ECFV.

19.  $K_3 = 0,5 \cdot K_3$  (normal).

( $\frac{1}{3}$  cardiac function).

Systemet har blivit något långsammare.

20.  $RVR = 2 \cdot RVR$  (normal).

( $\frac{1}{3}$  renal function) + (2,5 . urinary load).

Systemet slänger mindre och reagerar också långsammare på störningar. ECFV ökar med ca 10 %.



21.  $RVR = 2 \cdot RVR$  (normal).  
 ( $\frac{1}{3}$  cardiac function)  
 ECFV är större. Systemet är mycket långsammare.
22. Det antages att hälften av den normal autonoma aktiviteten härrör från chemoreceptorerna och hälften från baroreceptorerna.  
 ( $\frac{1}{3}$  renal function) + 2,5 . urinary load).  
 Alla variabelvariationer utom ECFV:s sker långsammare.
23. Samma antagande beträffande chemo och baroreceptorer som i (22).  
 ( $\frac{1}{3}$  cardiac function)  
 Systemet mycket långsammare.
24. Det antages att  $\frac{3}{4}$  av den normala autonoma aktiviteten härrör från chemoreceptorerna och  $\frac{1}{4}$  från baroreceptorerna.  
 ( $\frac{1}{3}$  renal function) + (2,5 . urinary load)  
 Effekterna desamma som i (22) fast ännu mer utpräglade.
25. Samma antagande som i (24) beträffande chemo- och baroreceptorerna.  
 ( $\frac{1}{3}$  cardiac function).  
 Effekterna desamma som i (23), dock ännu mer markanta.
26.  $VRes = 2 \cdot VRes$  (normal)  
 ( $\frac{1}{3}$  renal function) + (2,5 . urinary load).  
 ECFV ökar snabbare, övriga variabler långsammare.
27.  $VRes = 2 \cdot VRes$  (normal)  
 ( $\frac{1}{3}$  cardiac function)  
 Ingen större skillnad.

28.  $V_{Res} = 0,5 \cdot V_{Res} \text{ (normal)}$   
 $(\frac{1}{3} \text{ renal function}) + (2,5 \cdot \text{urinary load})$   
 ECFV något mindre.
29.  $V_{Res} = 0,5 \cdot V_{Res} \text{ (normal)}$   
 $(\frac{1}{3} \text{ cardiac function})$   
 ECFV mindre. Systemet något långsammare.
- 30.1a,1b  $AR(b) = \text{konst. AuM} = \text{konst.}$   
 $(\frac{1}{3} \text{ renal function})$
- 30.2a,2b  $AR(b) = \text{konst. AuM} = \text{konst.}$   
 $(2,5 \cdot \text{urinary load})$
- 31.1,2  $AR(b) = \text{konst. AuM} = \text{konst.}$   
 $(\frac{1}{3} \text{ renal function}) + (2,5 \cdot \text{urinary load})$
- 32.1a,1b  $AR(b) = \text{konst. AuM} = \text{konst.}$   
 $(\frac{1}{2} \text{ cardiac function})$
- 32.2a,2b  $AR(b) = \text{konst. AuM} = \text{konst.}$   
 $(\frac{1}{3} \text{ cardiac function})$
- 33.1  $AuM = \text{konst.}$   
 $(\frac{1}{3} \text{ renal function})$   
 Systemet blir snabbare. Riktiga slutvärden.
- 33.2  $AuM = \text{konst.}$   
 $(2,5 \cdot \text{urinary load})$   
 Systemet blir snabbare och svänger mindre.

34. AuM = konst.  
 ( $\frac{1}{3}$  renal function) + (2,5 . urinary load)  
 ECFV ökar långsammare vid andra störningen.  
 F.ö. är systemet snabbare med riktiga slutvärden.
- 35.1 AuM = konst.  
 ( $\frac{1}{2}$  cardiac function)  
 Stora överslängar.
- 35.2 AuM = konst.  
 ( $\frac{1}{3}$  cardiac function)  
 Något underliga insvängsförlopp.
- 35.3 AuM = konst.  
 (Goldblatt clamp)  
 AP, TPR, RAP, CO(n) ökar snabbare och intager i  
 motsats till tidigare inte några steady-state-  
 värden.
36. Studium av Vas vid stöningarna 1-7 på sid. .
- 36.1 ( $\frac{1}{3}$  renal function)
- 36.2 (2,5 . urinary load)
- 36.3 ( $\frac{1}{3}$  renal function) + (2,5 . urinary load)
- 36.4 ( $\frac{1}{2}$  cardiac function)
- 36.5 ( $\frac{1}{3}$  cardiac function)
- 36.6 (Goldblatt clamp)
- 36.7 (intake = 0)

37. Modellen förenklad; funktionsgeneratorerna har ersatts av lineariseringar kring normalvärdena.  
AR(b) = konst., AuM = konst.  
(  $\frac{1}{3}$  real function)  
Vissa variabler som efter en störning återvänt mot normalvärdet tidigare reagerar nu ej på samma sätt.
38. Modell enl.(37).  
(2,5 . urinary load).  
Kommentar enl (37).
39. Modell enl (37)  
(  $\frac{1}{3}$  renal function) + (2,5 . urinary load)  
Kommentar enl (37)  
Efter andra störningen uppnår nu variablerna steady-state-värdena i motsats till vad som var fallet i diagram 3.
40. Modell enl. (37)  
(  $\frac{1}{2}$  cardiac function)  
Kraftiga överslängar. RAP blir efter störning 50 % större än tidigare.
41. Modell enl. (37).  
(  $\frac{1}{3}$  cardiac function)  
Kraftiga överslängar. RAP ökar efter störning till ett avsevärt mindre värde än tidigare.
42. Modellen förenklad. Funktionsgeneratorerna har ersatts av lineariseringar kring normalvärdena  
AuM = konst.  
(  $\frac{1}{3}$  renal function)  
Systemet återhämtar sig något efter pålagd störning.  
CO och CO(n):s variationer är små.

43. Modell enl. (42)  
 (2,5 . urinary load)  
 Kommentar enl. (42)
44. Modell enl. (42)  
 ( $\frac{1}{3}$  renal function) + 2,5 . urinary load)  
 Kommentar enl. (42)
45. Modell enl. (42)  
 ( $\frac{1}{2}$  cardiac function)  
 Kraftiga överslängar. RAP ökar efter störning  
 avsevärt mer än tidigare.
46. Modell enl. (42)  
 ( $\frac{1}{3}$  cardiac function)  
 Mindre överslängar. RAP ökar efter störning till  
 ett värde avsevärt mindre än tidigare.
47. Modellen förenklad. Funktionsgeneratorerna har  
 ersatts av linerariseringar kring normalvärdet  
 ( $\frac{1}{3}$  renal functions)  
 Långsamt system, stora överslängar.
48. Modell enl. (47)  
 (2,5 . urinary load)  
 Kommentar: enl. (47)
49. Modell enl. (47)  
 ( $\frac{1}{3}$  renal function) + (2,5 . urinary load)  
 Kommentarer enl. (47), men ECFV ökar snabbt vid  
 andra störningen.

50. Modell enl. (47)  
(  $\frac{1}{2}$  cardiac function)  
Ingen större skillnad.
51. Modell enl. (47)  
(  $\frac{1}{3}$  cardiac function)  
RAP ökar endast till 6,3 mm Hg.
52. Modell enl.(47)  
(Goldblatt clamp);  
AD, TPR, CO, RAP ökar ej lika snabbt som i  
diagram 6.

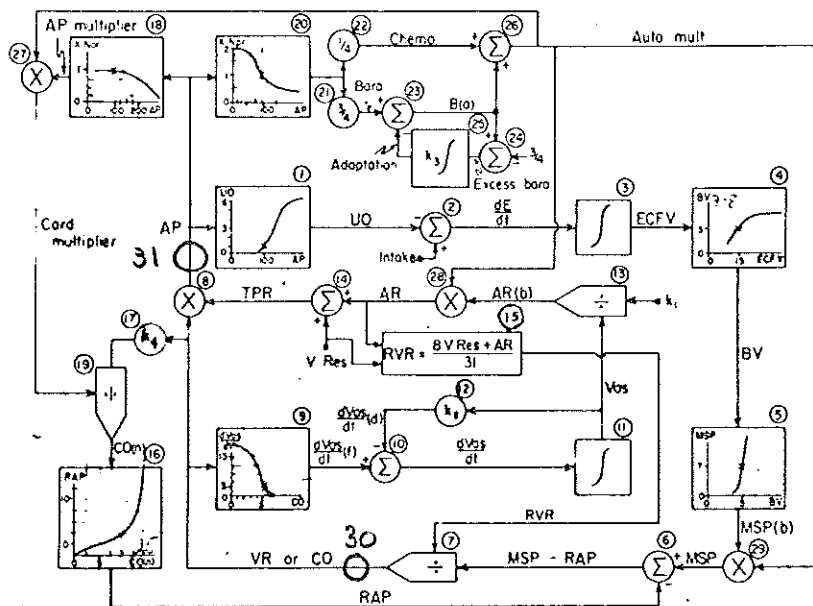
## 7. Simulering med hjälp av digitalmaskin

Med utgångspunkt från de oskalade ekvationerna i bil. 2 skrivs digitalprogrammet i MIMIC (se appendix). Blockschema finns i bil. 12, programmet i bil. 13 och variabel- och konstantförteckning i bil. 1. Vi har valt att digitalt undersöka de förlopp som nämnts under punkterna 1-5 på sid. 127. Dessutom studerades effekten av i följande ordning pålagda störningar: 1/3 njurfunktion, 1/2 respektive 1/3 hjärtfunktion samt återgång i omvänd ordning; 1/3 njurfunktion, 1/2 hjärtfunktion, 2,5 gånger normalt vätskeintag samt återgång i omvänd ordning.

Den i programmet nämnda rutinen SR5 är en Fortran Subroutine, som ger utskriftsintervall, vilka varierar med tiden. Omedelbart efter en störnings inkoppling är intervallerna minst och ökar därefter.

Ej heller MIMIC tillåter algebraiska loopar, varför lågpasfilter inlagts vid beteckningarna 30 och 31 i block-schemat nedan.

/a



Tidskonstanterna i dessa filter valdes till att börja med lika med en minut. Integrationsintervallet väljes i MIMIC automatiskt inom gränser, som anges i programmet. Det första integrationsintervallet väljs lika med utskriftsintervallet. Den maskintid, som programkörningen fordrade, blev mycket lång, och dessutom observerades omotiverade transcientförlopp. Orsaken var, att den integrationsmetod som användes, Runge-Kutta, fjärde ordningen, enl. ref. 3 är kraftigt instabil med de givna värdena på tidskonstanterna och integrationsintervallet. Väljes istället tidskonstanterna till tjugo minuter, uppfylles däremot stabilitetskriteriet. Även denna tidskonstant torde ur fysiologisk synvinkel vara tolerabel. Utskrifterna plottas med hjälp av plott-rutinen PLO (A,B,C,D,E,F) (se appendix).



8. Simuleringsresultat

De plottade kurvorna redovisas i diagram 53-69. Om resultatet bör sägas, att överensstämmelsen mellan den analoga och den digitala simuleringen är god. De digitalt plottade kurvorna är överlägsna, då ett kvantitativt mått på någon storhet sökes, medan möjligheterna till relativa jämförelser mellan ändringarna hos de olika variablerna går förlorad, p.g.a. att y-skalan ej är densamma för alla kurvorna.

<u>Förteckning över bilagor</u>	sida
Bilaga 1 Variabel- och konstantförteckning	145
Bilaga 2 Oskalade ekvationer	148
Bilaga 3 Normalvärden	153
Bilaga 4 Skalningsunderlag	155
Bilaga 5 Återgivning, av funktionssamband	156
Bilaga 6 Skalade ekvationer, Ekvationsöversikt	164
Bilaga 7 Lineariseringar kring normalvärdet av de i blockschemat uppritade funktionssamband	168
Bilaga 8 Potentiometerlista	168
Bilaga 9 Kopplingschema för analogmaskinen	172
Bilaga 10 Switchar	173
Bilaga 11 8-kanalskrivare	175
Bilaga 12 Blockschema	176
Bilaga 13 Det digitala programmet	177

Variabel- och konstantförteckning

Vid digital behandling	Vid analog behandling	Storhet	Sort
AP	AP	Arterial Pressure Arteriellt blodtryck	mm Hg
MSP	MSP	Mean Systemic Pressure Systemmedeltryck	mm Hg
MSPB	MSP(b)	Mean Systemic Pressure, Basic Det av det autonoma nervsystemet påverkade systemmedel- trycket.	
RAP	RAP	Right Atrial Pressure Trycket i högra förmaket	mm Hg
VR	VR	Venous Return Venöst tillflöde till högra hjärtförmaket	ml/min
CO	CO	Cardiac Output Utflöde från hjärtat (hjärtminut- volym)	ml/min
CON	CO(n)	Cardiac Output, Normalized Normaliserat utflöde från hjärtat	ml/min
AR	AR	Arterial Resistance Arteriellt flödesmotstånd, arteriell resistans	mm Hg . min/ml
ARB	AR(b)	Arterial Resistance, Basic Den av det autonoma nervsystemet påverkade arteriella resistansen	mm Hg . min/ml
RVR	RVR	Resistance to Venous Return Venös flödesresistans	mm Hg . min/ml
TPR	TPR	Total Peripheral Resistans Resistans i artärer och vener	mm Hg . min/ml
VRES	VRes	Venous Resistance Resistansen i venerna	mm Hg . min/ml
BV	BV	Blood Volume Blodvolym	ml
ECFV	ECFV	Extracellular Fluid Volume Extracellulära vätskans volym	ml
EDOT	dE/dt	d(ECFV) / dt	ml/min
UO	UO	Urinary output Urinutflöde	ml/min

INTAG 1, INTAKE	Intake	Salt and Water Intake Salt- och vattentillförsel	ml/min
ADAPT	Adaption	Adaption Baroaktivitens adaption	normal units
EXBAR	Exess. baro	Excess Baroreceptor Signal Baroaktivitetens avvikelse från normalvärdet	normal units
AUMULT	AuM	Autonomic Multiplier Autonoma nervsystemets in- verkan i förhållande till normalaktiviteten	normal units
BARACT	Baro	Baroreceptor Multiplier Autonoma nervsystemets baroreceptoraktivitet omedel- bart efter ändrat AP i för- hållande till normalaktivite- ten	normal units
BA	B(a)	Baroreceptor Multiplier, Adapted Autonoma nervsystemets baro- receptoraktivitet i förhållan- de till normalaktiviteten	normal units
CARDM	CM	Cardiac Multiplier Inverkan av AuM och APM på hjärtats funktionsduglighet i förhållande till inverkan i normalfallet	normal units
APMULT	APM	Arterial Pressure Multiplier Arteriella blodtryckets in- verkan på CM i förhållande till normalinverkan	normal units
CHEMAC	Chemo	Chemoreceptor Multiplier Autonoma nervsystemets chemoreceptoraktivitet i förhållande till normal- aktiviteten	normal units
VAS	Vas	Vascularity Ett mått på "mängden" blod- kärl i förhållande till "normalmängden"	normal units
VASDOT	$\dot{V}$	$d(\text{Vas})/dt$	normal units/min



VASFDO	$\nabla(f)$	$d(\text{Vas})/dt$ , Formation Ett mått på tillkomsten av fungerande nya blodkärl	normal units/min
VASDDO	$\nabla(d)$	$d\text{Vas}/dt$ , Destruction Ett mått på minskningen av nya blodkärl	normal units/min
KNJUR 1, KREN	KNJUR	Renal Function Coefficient Anger njurarnas funktionsduglig- het i förhållande till normal- fallet	
K1	$K_1$	Resistance Coefficient Resistanskoefficient vid bestäm- ning av $AR(b)$	normal/units.mm Hg
K2	$K_2$	Vascularity Decay Constant Anger den del av (Vas) som förstörs per 1000 min	1/min
K3	$K_3$	Adaption Constant Bestämmer adaptionshastigheten	1/min
K4, KFYRA, KFYRA1	$K_4$	Heart Strength Coefficient Anger inverterade värdet av hjär- tats funktionsduglighet i för- hållande till normalfallet	

## Bilaga 2.

Oskalade ekvationer

Numreringen hänför sig till sifferbeteckningarna i blockschemat.

1.  $UO = f_1 (AP)$
2.  $\dot{E} = \text{Intake} - UO$
3.  $ECFV = \int (\dot{E}) dt$
4.  $BV = f_4 (ECFV)$
5.  $MSP(b) = f_5 (BV)$
6.  $MSP-RAP = MSP-RAP$
7.  $VR = (MSP-RAP) / RVR; CO = VR$
8.  $AP = TPR \cdot CO$
9.  $\dot{V}(f) = f_9 (CO)$
10.  $\dot{V} = \dot{V}(f) - \dot{V}(d)$
11.  $Vas = \int (\dot{V}) dt$
12.  $\dot{V}(d) = k_2 \cdot Vas$
13.  $AR(b) = k_1 / Vas$
14.  $TPR = AR + VRes$
15.  $RVR = (8 VRes + AR) / 31$
16.  $RAP = f_{16} (CO (n))$
17.  $K_4 \cdot CO = K_4 \cdot CO$
18.  $APM = f_{18} (AP)$
19.  $CO(n) = (K_4 \cdot CO) / CM$
20.  $Baro + Chemo = f_{20} (AP)$



21. Baro =  $\frac{3}{4} \cdot f_{20} (AP)$
22. Chemo =  $\frac{1}{4} \cdot f_{20} (AP)$
23. B(a) = Baro - Adaption
24. Excess baro =  $B(a) - \frac{3}{4}$
25. Adaption =  $k_3 \int (\text{Excess baro}) dt$
26. AuM = Chemo + B (a)
27. CM = APM . AuM
28. AR = AR(b) . AuM
29. MSP = MSP(b) . AuM

Ekvationsöversikt

$$z_1 = f_1(z_2)$$

$$z_2 = z_{10} \cdot z_6$$

$$z_3 = K_5 - z_1$$

$$z_4 = f_4(z_3)$$

$$z_5 = f_5(z_4)$$

$$z_6 = (z_7 - z_8) / z_4$$

$$z_7 = z_5 \cdot z_{24}$$

$$z_8 = f_{16}(z_{16})$$

$$z_9 = (8 \cdot K_6 + z_{15}) / 31$$

$$z_{10} = z_{15} + K_6$$

$$z_{11} = f_9(z_6)$$

$$z_{12} = z_{11} - z_{13}$$

$$z_{13} = K_2 \cdot z_{12}$$

$$z_{14} = K_1 / z_{12}$$

$$z_{15} = z_{14} \cdot z_{24}$$



$$z_{16} = K_4 \cdot z_6 / z_{18}$$

$$z_{17} = f_{18}(z_2)$$

$$z_{18} = z_{17} \cdot z_{24}$$

$$z_{19} = 0,75 \cdot f_{20}(z_2)$$

$$z_{20} = 0,25 \cdot f_{20}(z_2)$$

$$z_{21} = z_{19} - z_{22}$$

$$z_{22} = K_3 \cdot z_{23}$$

$$z_{23} = z_{21} - 0,75$$

$$z_{24} = z_{20} + z_{21}$$



$Z_1 = \text{UO}$	$K_1 = K_1$
$Z_2 = \text{AP}$	$K_2 = K_2$
$Z_3 = \text{ECFU}$	$K_3 = K_3$
$Z_4 = \text{BU}$	$K_4 = K_4$
$Z_5 = \text{MSP(b)}$	$K_5 = \text{Intake}$
$Z_6 = \text{VR} = \text{CO}$	$K_6 = \text{VReS}$
$Z_7 = \text{MSP}$	
$Z_8 = \text{RAP}$	
$Z_9 = \text{RVR}$	
$Z_{10} = \text{TPR}$	
$Z_{11} = \dot{V} (f)$	
$Z_{12} = \text{VAS} = V$	
$Z_{13} = \dot{V} (d)$	
$Z_{14} = \text{AR} (b)$	
$Z_{15} = \text{AR}$	
$Z_{16} = \text{CO} (n)$	
$Z_{17} = \text{APM}$	
$Z_{18} = \text{CM}$	
$Z_{19} = \text{Baro}$	
$Z_{20} = \text{Chemo}$	
$Z_{21} = \text{B} (a)$	
$Z_{22} = \text{Adaption..}$	
$Z_{23} = \text{Excess Laro}$	
$Z_{24} = \text{AuM}$	



## Bilaga 3.

Normalvärden

Vid digital behandling	Vid analog behandling	
AP	AP	100 mm Hg
MSP	MSP	7 mm Hg
MSPB	MSP(b)	7 mm Hg
RAP	RAP	0 mm Hg
VR	VR	5000 ml/min
CO	CO	5000 ml/min
CON	CO(n)	5000 ml/min
AR	AR	0,0166 mm Hg . min/ml
ARB	AR(b)	0,0166 mm Hg . min/ml
RVR	RVR	$1,4 \cdot 10^{-3}$ mm Hg . min/ml
TPR	TPR	0,02 mm Hg . min/ml
VRES	VRes	0,0034 mm Hg . min/ml
BV	BV	5000 ml
ECFV	ECFV	15000 ml
EDOT	dE/dt	0 ml/min
UO	UO	1 ml/min
INTAG 1 INTAKE	INTAKE	1 ml/min
ADAPT	Adaption	0 normal units
EXBAR	Excess. baro	0 normal units
AUMULT	AuM	1 normal units
BARACT	Baro	3/4 normal units
BA	B(a)	3/4 normal units
CARDM	CM	1 normal units
APMULT	APM	1 normal units
CHEMAC	Chemo	1/4 normal units



VAS	Vas	1 normal units
VASDOT	$\dot{V}$	0 normal units/min
VASFDO	$\dot{V}(f)$	$2,8 \cdot 10^{-4}$ normal units/min
VASDDO	$\dot{V}(d)$	$2,8 \cdot 10^{-4}$ normal units/min
KNJUR1		
KREN		1
K1	$K_1$	0,0166 normal units . mm Hg . min/ml
K2	$K_2$	0,00028 1/min
K3	$K_3$	0,00016 1/min
K4	$K_4$	
KFYRA		
KFYRA1		1



Skalningsunderlag

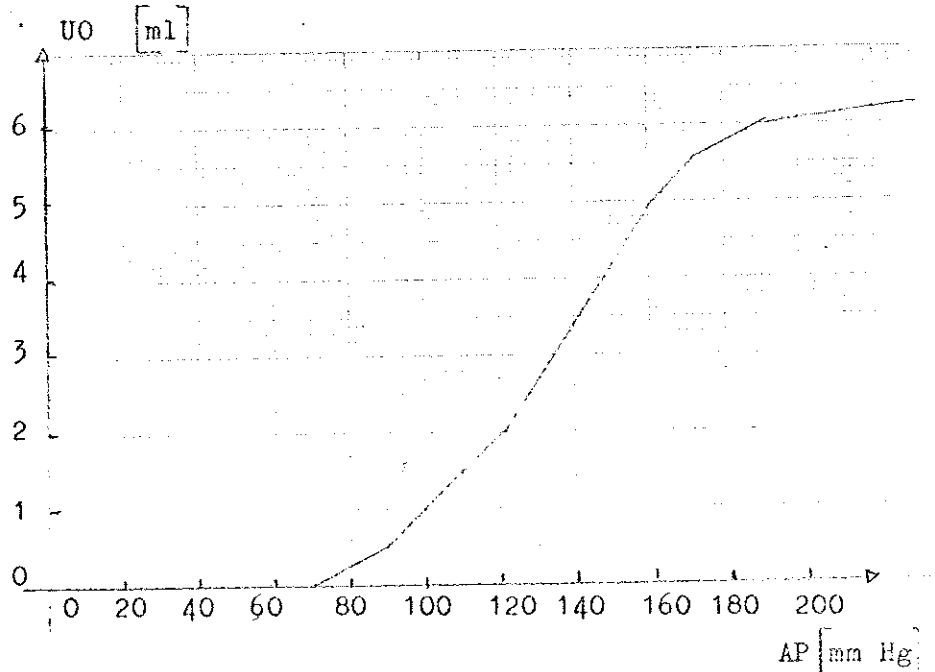
LÅNGTIDSREGLERING AV KROPPENS CIRCULATIONSSYSTEM			Datum		Keplingspanel			
			Utförd		A	B	C	D
Variabel	Max. värde	Skalfaktor (Voll /senhet)	Maskinvariabel (voll)		Anm.			
AP	313 mm Hg	0,32	0,32 AP					
MSP	25 " "	4	4 MSP					
MSP(b)	25 " "	4	4 MSP(b)					
RAP	25 " "	4	4 RAP					
VR	12,5 l/min	0,008	$8 \cdot 10^{-3}$ VR					
CO	12,5 l/min	0,008	$8 \cdot 10^{-3}$ CO					
CO(n)	25 l/min	0,004	$4 \cdot 10^{-3}$ CO(n)					
AR	0,2 mm Hg.min/ml	500	500 AR					
AR(b)	0,08 " "	1250	1250 AR (b)					
RVR	0,04 " "	2500	2500 RVR					
TPR	0,05 " "	2000	2000 TPR					
BV	20 l	0,005	$5 \cdot 10^{-3}$ BV					
ECFV	25 l	0,004	$4 \cdot 10^{-4}$ ECFV					
dE/dt	10 ml/min	10	10 dE/dt					
UO	10 ml/min	10	10 UO					
Adaption	10 normalunits	10	10 Adaption					
Excess. baro	10 " "	10	10 Excess. baro					
AuM	2,5 " "	40	40 AuM					
Baro	10 " "	10	10 Baro					
B(a)	10 " "	10	10 B(a)					
CM	2,5 " "	40	40 CM					
APM	1 " "	100	100 APM					
Chemo	10 " "	10	10 Chemo					
Vas	10 " "	10	10 Vas					
dVas/dt	$10^{-3}$ normalunits/min	$10^5$	$10^5$ dVas/dt					
dVas(f)/dt	$10^{-3}$ " "	$10^5$	$10^5$ dVas(f)/dt					
dVas(d)/dt	$10^{-3}$ " "	$10^5$	$10^5$ dVas(d)/dt					

### Återgivning av funktionssamband

Blockschemats givna funktionssamband återges i analogmaskinen med hjälp av diodfunktionsgivare, vars inställningar framgår av följande framställning. Med diodfunktionsgivarinställning menas funktionens brytpunkter.

$$\text{Diodfunktionsgivare 1: } [10\text{UO}] = \left[ \frac{10}{0,32} \cdot f_1 \left( [0,32 \text{ AP}] \right) \right]$$

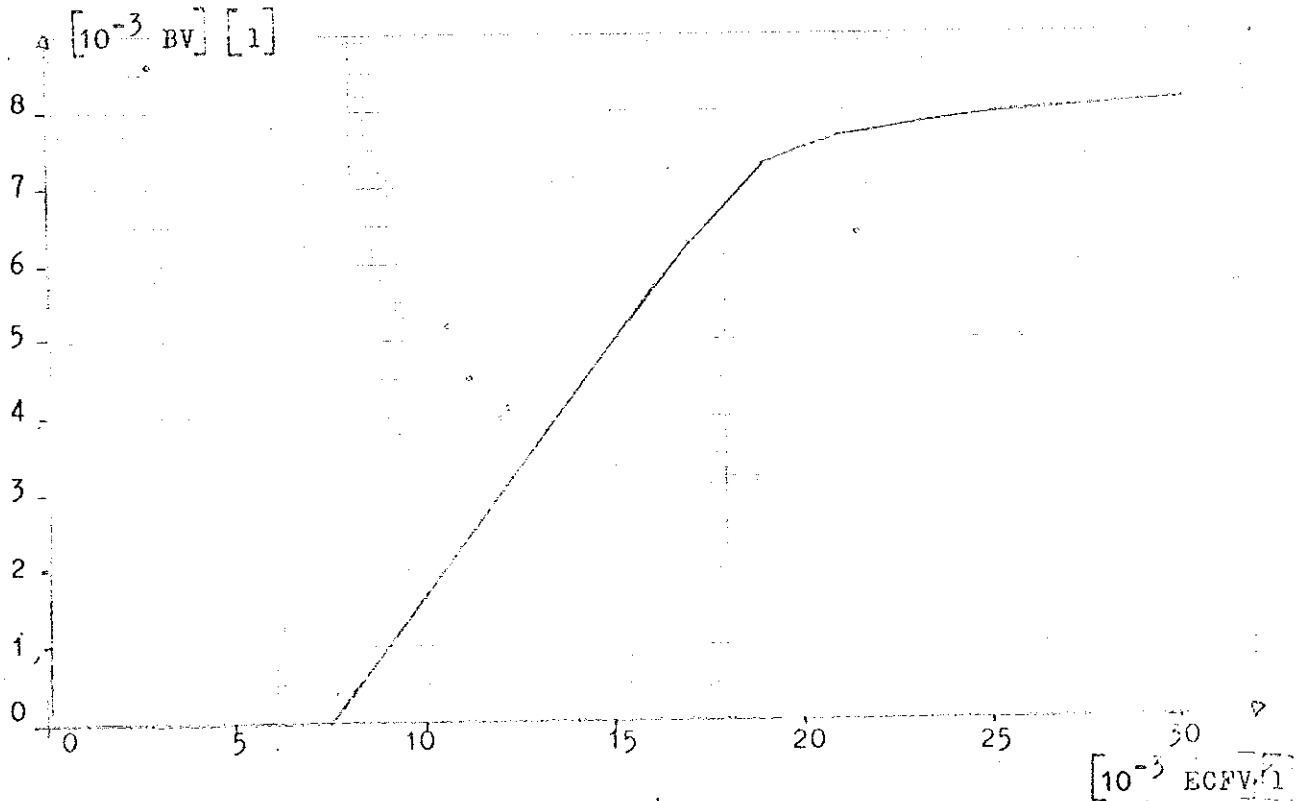
Givet samband:



Givet		Diodfunktionsgivarinställning	
AP [mm Hg]	UO [ml]	0,32 AP [V]	10 UO [V]
0	0	0	0
70	0	22,4	0
90	0,5	28,8	5
120	2	38,4	20
160	5	51,2	50
170	5,5	54,4	55
190	6	60,8	60
220	6,25	70,4	62,5

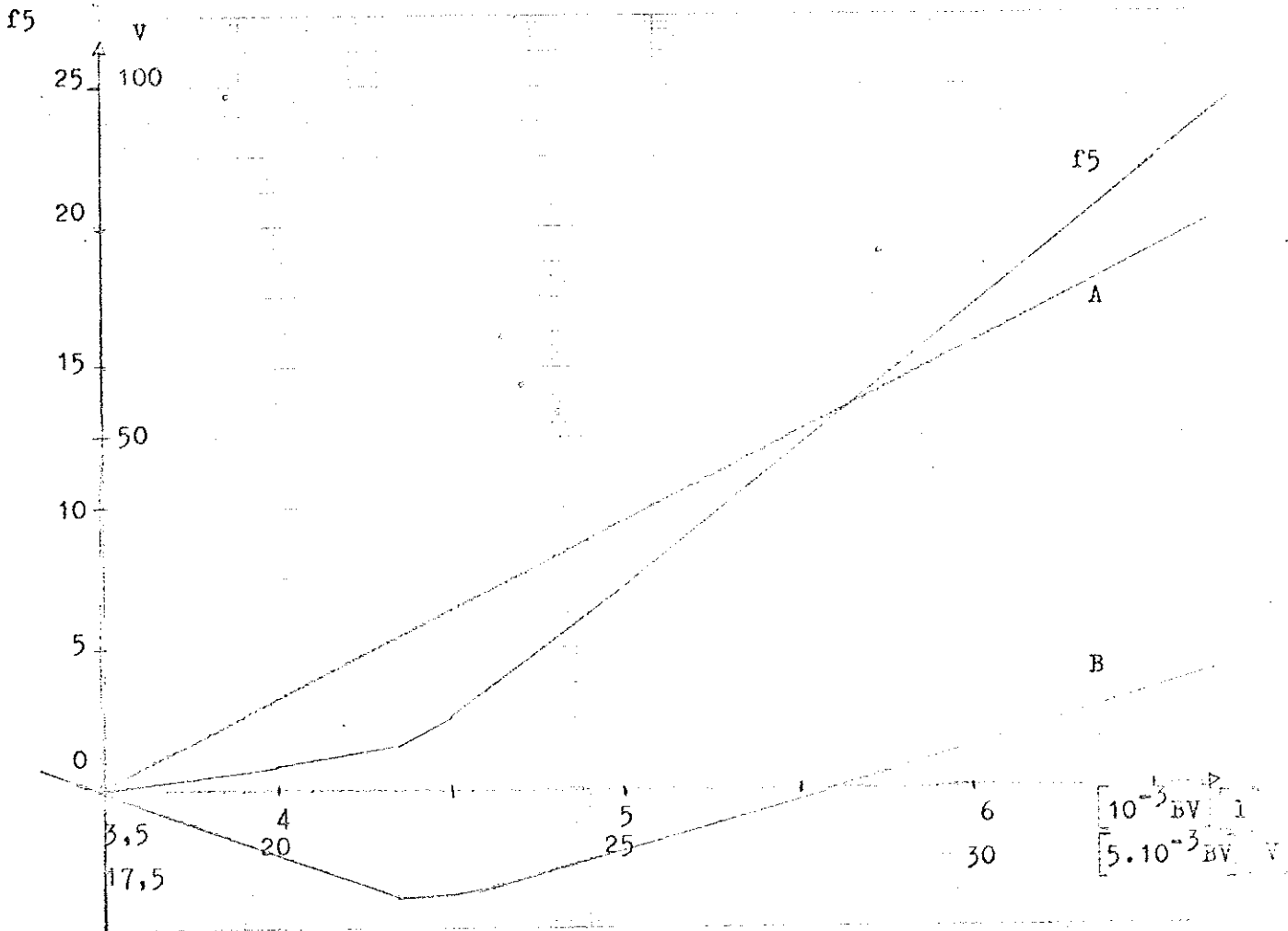
Diodfunktionsgivare 2:  $[5 \cdot 10^{-3} \text{ BV}] = \left[ \frac{5}{4} \cdot f_4 \left( [4 \cdot 10^{-3} \text{ ECFV}] \right) \right]$

Givet samband:



Givet		Diodfunktionsgivarinställning	
$[10^{-3} \text{ ECFV}]$ [1]	$[10^{-3} \text{ BV}]$ [1]	$4 \cdot 10^{-3} \text{ ECFV}$ [V]	$5 \cdot 10^{-3} \text{ BV}$ [V]
0	0	0	0
7,5	0	30	0
9	1	36	5
17	6,25	68	31,25
19	7,25	76	36,25
21	7,60	84	38,00
23	7,75	92	38,75
25	7,85	100	39,25
30	8,0		

Funktionen  $MSP(b) = f_5(BV)$  kan p.g.a. sitt utseende ej tillfredställande generas enbart med hjälp av en diodfunktionsgivare. Funktionen fås genom superponering av värdet hos kurvorna A och B.



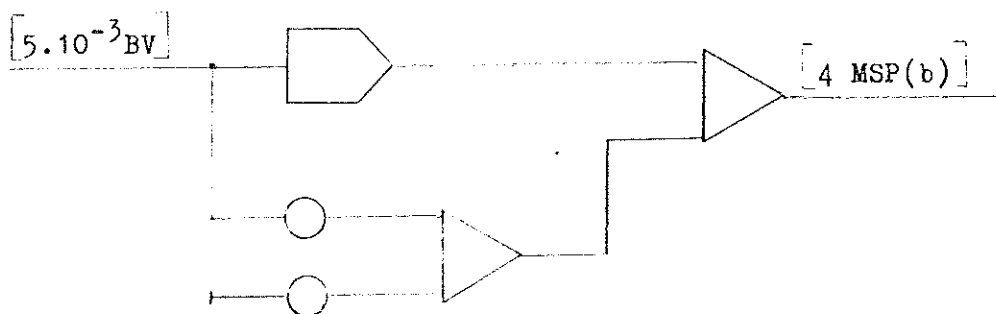
Givet		Skalade variabler					
$[10^{-3}BV]$	[1]	$[MSP(b)]$	$[mm\ Hg]$	$[5 \cdot 10^{-3}BV]$	[V]	$[4MSP(b)]$	[V]
0		0		0		0	
3,5		0		17,5		0	
4		0,75		20,00		3,0	
4,35		1,5		21,75		6,0	
4,5		2,5		22,50		10,0	
5,5		12		27,50		48,0	
6,0		17		30,00		68,0	
6,5		22		32,50		88,0	



Kurva A väljes generera funktionen:  $4 = -87,5 + 5xX$  varför kurva B, som genereras i diodfunktionsgivare, 3, får utseendet:

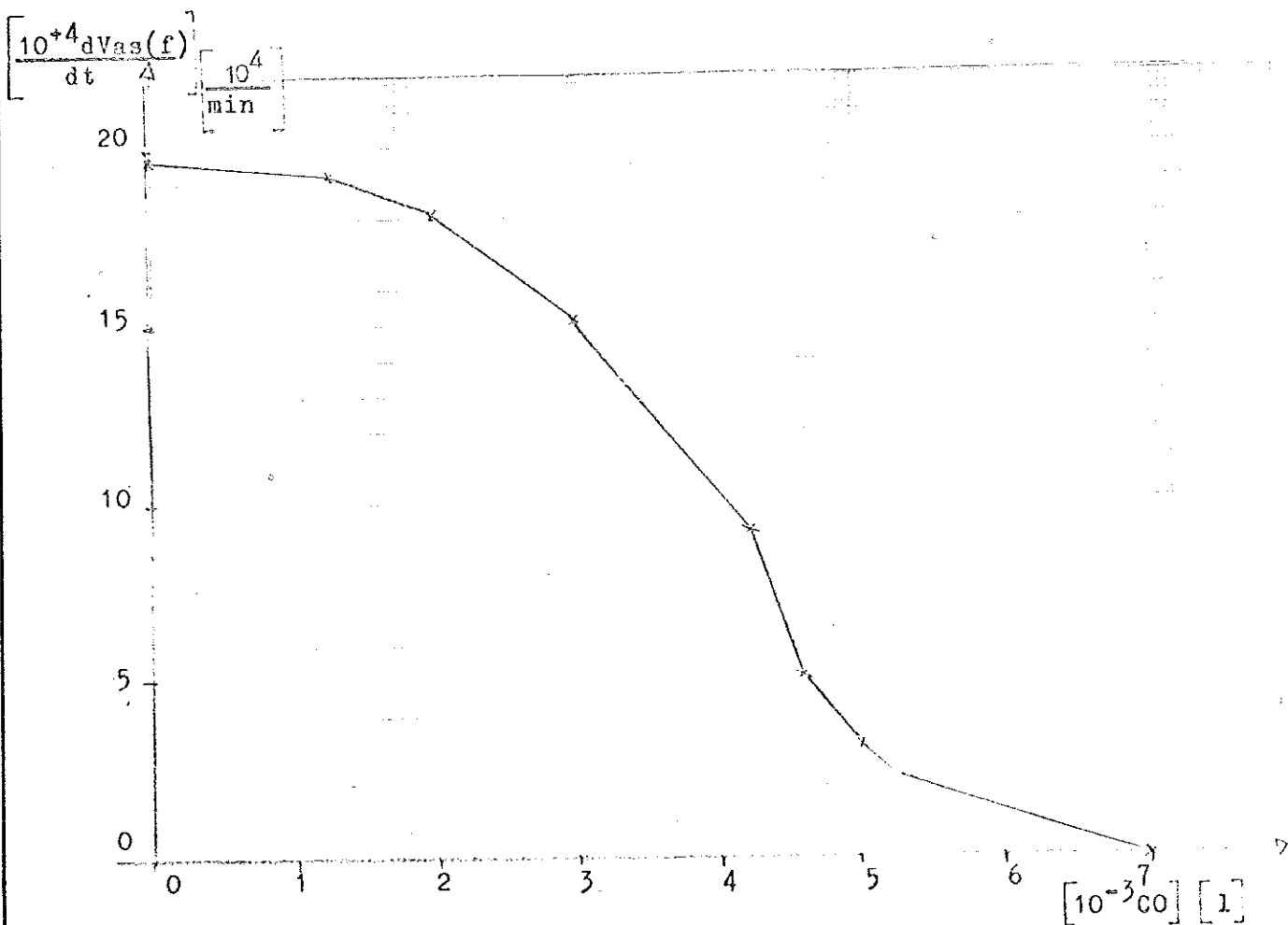
$[5 \cdot 10^{-3} \text{BV}]$	[V]	[V]
0		0
20		-9,5
21,75		-15,25
22,5		-15,00
27,5		-2,00
30,00		5,50
32,50		13,00

Realisering på analogmaskinen kan ske medelst följande uppkoppling:



Diodfunktionsgivare 4:  $[4 \cdot 10^{+4} \text{ dVas (f)/dt}] = [\frac{1}{2} \cdot f_9 ([8 \cdot 10^{-3} \text{ CO}])]$

Givet samband:

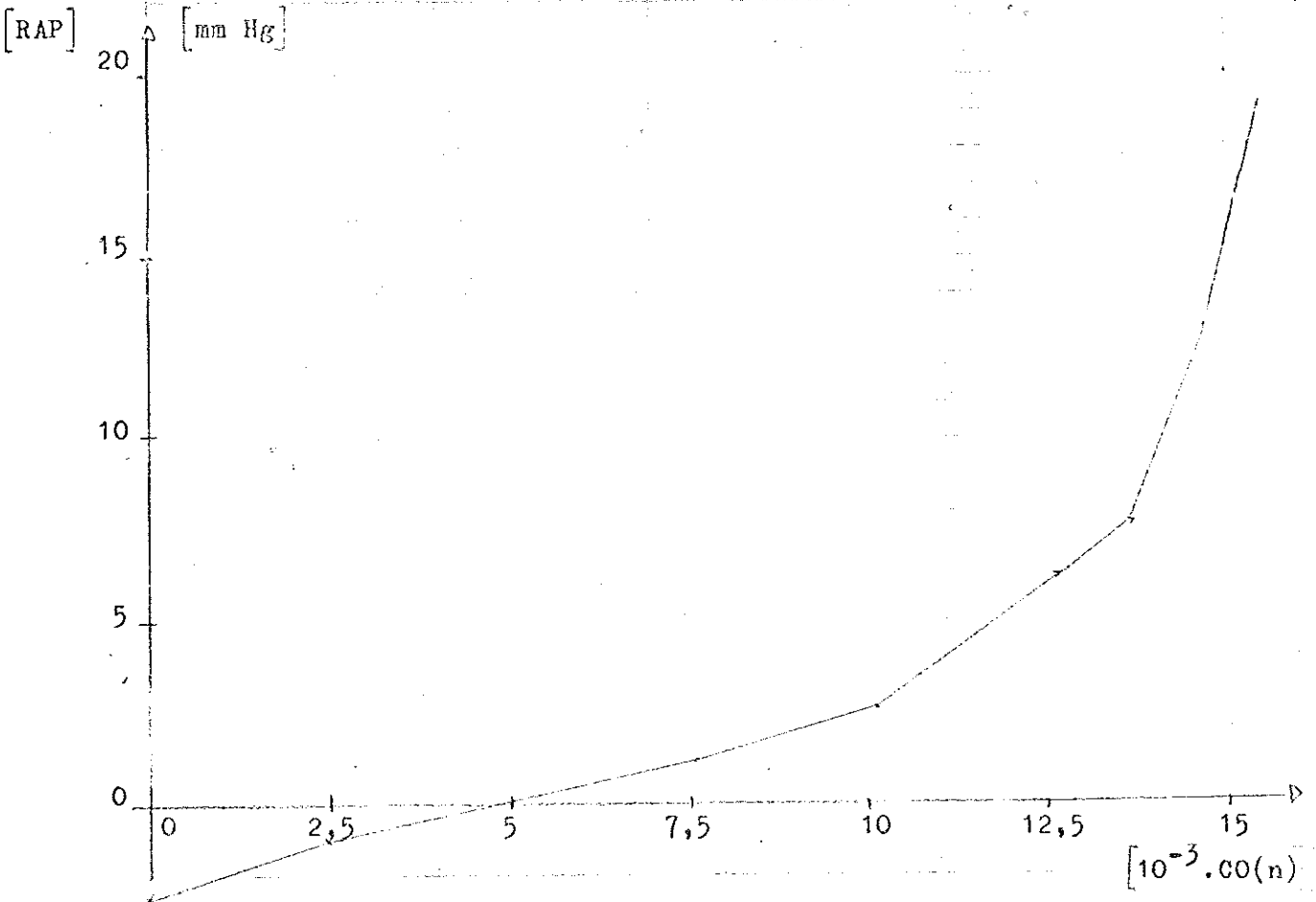


Givet		Diodfunktionsförarinställning	
[10 <sup>-3</sup> CO] [l]	[10 <sup>+4</sup> dVas (f)/dt $\frac{10^4}{\text{min}}$ ]	[8 · 10 <sup>-3</sup> CO] [v]	[4 · 10 <sup>-4</sup> dVas(f)/dt $\frac{10^4}{\text{min}}$ ]
0	19,5	0	78
1,25	19	10	76
2,0	18	16	72
3,0	15	24	60
4,25	9	34	36
4,60	6	36,8	24
4,87	3,5	39,96	14
5,0	3	40	12
5,25	2,30	42	9,2
7,0	0	56	0



Diodfunktionsgivare 5:  $[4 \text{ RAP}] = [10^3 \cdot f_{16} ( [4 \cdot 10^{-3} \text{ CO}(n) ] ) ]$

Givet samband:

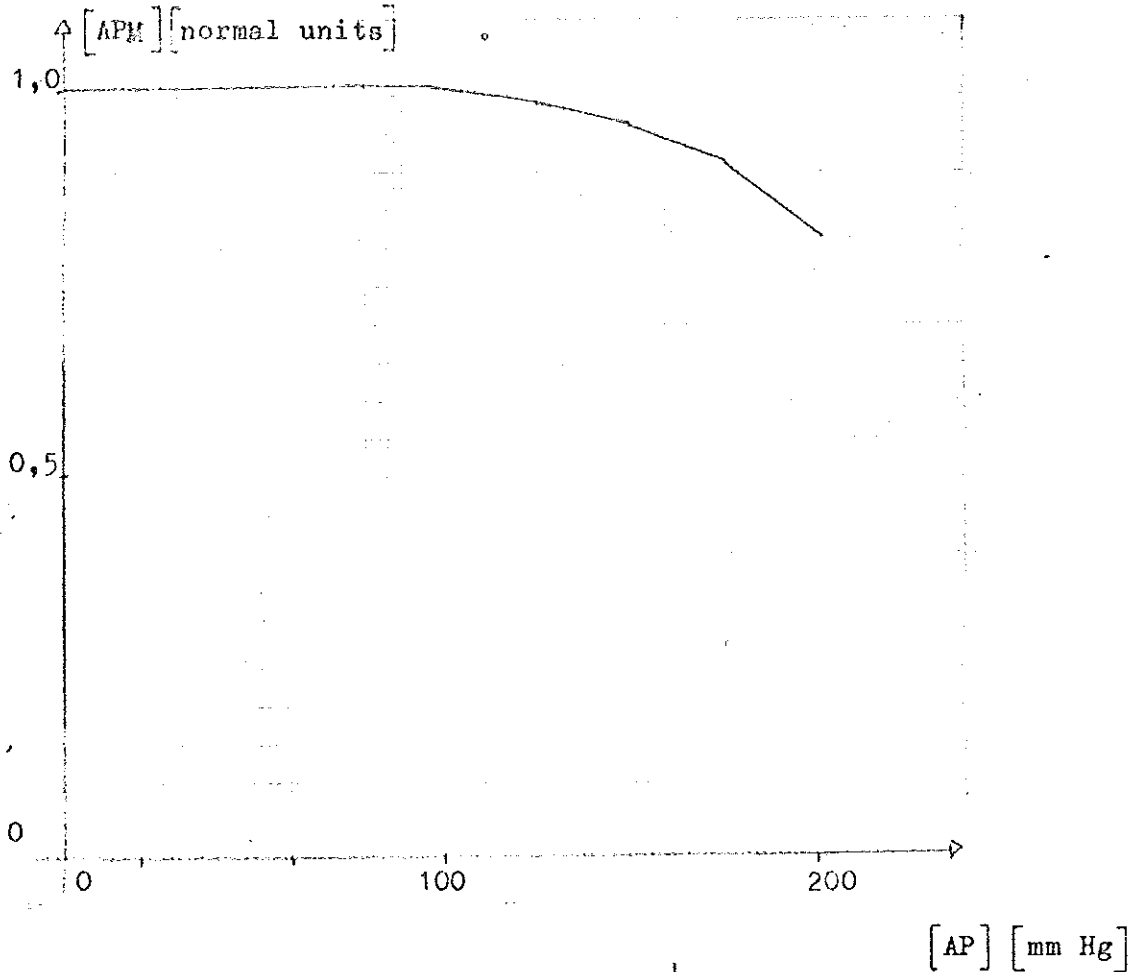


Givet		Diodfunktionsgivarinställning	
$[10^{-3} \text{ CO}(n)]$ [l]	[RAP] [mm Hg]	$[4 \cdot 10^{-3} \text{ CO}(n)]$ [V]	[4 RAP] [V]
0	-2,5	0	-10
2,5	-1,0	10	-4
5	0	20	0
7,5	1	30	4
10	2,5	40	10
12,5	6	50	24
13,5	7,5	54	30
14,5	12,7	58	50
15,0	17,5	60	70



$$\text{Diodfunktionsgivare 6: } [40 \text{ APM}] = \left[ \frac{40}{0,32} \cdot f_{18} ( [0,32 \text{ AP}] ) \right]$$

Givet samband:

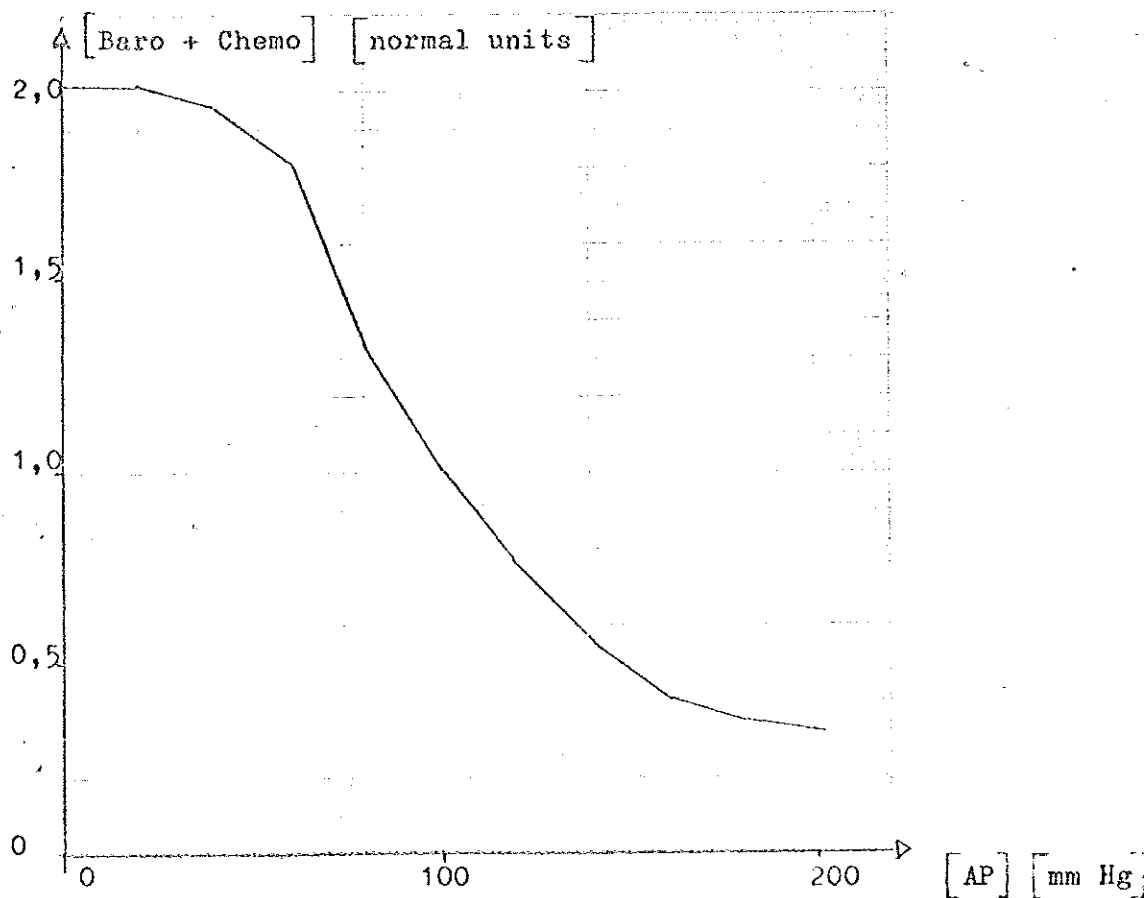


Givet		Diodfunktionsgivarinställning	
[AP] [mm Hg]	[APM] [normal units]	[0,32AP] [V]	[40 APM] [V]
0	1,00	0	40,0
100	1,00	32	40,0
125	0,98	40	39,2
150	0,95	48	38,0
175	0,90	56	36,0
200	0,80	64	32,0



Diodfunktionsgivare 7:  $[10 \text{ Baro} + 10 \text{ Chemo}] = \left[ \frac{10}{0,32} \cdot f_{20}([0,32 \text{ AP}]) \right]$

Givet samband:



Givet		Diodfunktionsinställning	
[AP] [mm Hg]	[Baro + Chemo] [normal units]	[0,32 AP] [V]	[10 Baro+10 Chemo] [V]
0	2,00	0	80
20	2,00	6,4	80
40	1,95	12,8	78
60	1,80	19,2	72
80	1,30	25,6	52
100	1,00	32,0	40
120	0,75	38,4	30
140	0,55	44,8	22
160	0,40	51,2	16
180	0,35	57,6	14
200	0,325	64,0	12

## Bilaga 6.

## Skalade ekvationer

1.  $[10 \text{ UO}] = \left[ \frac{10}{0,32} \cdot f_1 ([0,32 \text{ AP}]) \right] \times \text{KNJUR}$  KNJUR = 1 vid normal njurfunktion.  
KNJUR = 0,3333 vid 1/3 njurfunktion
2.  $[10 \dot{E}] = [10 \text{ Intake} \cdot k_6 - 10 \text{ UO}]$   
 $k_6 = 1$  vid normalt vätskeintag  
 $k_6 = 2,5$  vid vald nivå av förhöjt vätskeintag
3.  $\frac{d}{d\tau} = (4 \cdot 10^{-3} \text{ ECFV}) = [10 \dot{E}] \cdot \frac{10^{-3} \cdot 0,4}{\beta}$
4.  $[5 \cdot 10^{-3} \text{ BV}] = \left[ \frac{5}{4} \cdot f_4 ([4 \cdot 10^{-3} \text{ ECFV}]) \right]$
5.  $[4 \text{ MSP}(b)] = \left[ \frac{4 \cdot 10^3}{5} f_5 ([5 \cdot 10^{-3} \text{ BV}]) \right]$
6.  $25 [1,6 \text{ MSP}] - 10 [4 \text{ RAP}] = [10 (4 \text{ MSP} - 4 \text{ RAP})]$
7.  $[8 \cdot 10^{-3} \text{ VR}] = \frac{[(4 \text{ MSP} - 4 \text{ RAP}) 10] \cdot 100 \cdot 0,05}{[(2500 \text{ RVR}) \cdot 10]} ; 8 \cdot 10^{-3} \text{ VR} = 8 \cdot 10^{-3} \text{ CO}$
8.  $[0,32 \text{ AP}] = ([2000 \text{ TPR}] \cdot [8 \cdot 10^{-3} \text{ CO}]) \cdot 2/100$
9.  $[10^5 \dot{v}(f)] = 2,5 \cdot [10^7 f_9 ([4 \cdot 10^{-3} \text{ CO}])]$
10.  $[10^5 \dot{v}] = [10^5 \dot{v}(f)] - [10^5 \dot{v}(d)]$
11.  $\frac{d [10 \text{ Vas}]}{d \tau} = \frac{10^{-4}}{\beta} [10^5 \cdot \dot{v}]$
12.  $[10^5 \cdot \dot{v}(d)] = k_2 \cdot [10 \text{ Vas}] \cdot 10^4 ; k_2 = 0,00028/\text{min}$
13.  $[1250 \text{ AR}(b)] \frac{2,5 \cdot k_1 [100]}{2 \cdot [10 \text{ Vas}]} \cdot 100 ; k_1 = 0,0166 \text{ normal units} \cdot \text{mm Hg} \cdot \text{min/ml}$

$$14. \quad [2000 \text{ TPR}] = 4 \cdot [500 \text{ AR}] + [2000 \text{ VRes}]$$

$$15. \quad [10(2500 \text{ RVR})] = \frac{([500 \text{ AR}] + 8 \cdot [500 \text{ VRes}]) \cdot 5 \cdot 10}{31}$$

$$16. \quad [4 \text{ RAP}] = [10^3 f_{16} ([4 \cdot 10^{-3} \text{ CO}(n)])]$$

$$17. \quad k_4 \cdot [8 \cdot 10^{-3} \text{ CO}] = [k_4 \cdot 8 \cdot 10^{-3} \text{ CO}]; \quad k_4 = 1 \text{ vid normal hjärtfunktion}$$

$k_4 = 2$  vid 1/2 hjärtfunktion

$k_4 = 3$  vid 1/3 hjärtfunktion

$$18. \quad [100 \text{ APM}] = \left[ \frac{100}{0,32} \cdot f_{18} ([0,32 \text{ AP}]) \right]$$

$$19. \quad [4 \cdot 10^{-3} \text{ CO}(n)] = \frac{k_4 [8 \cdot 10^{-3} \text{ CO}] \cdot 100 \cdot 0,2}{[40 \text{ CM}]}$$

$$20. \quad [10 \text{ Baro} + 10 \text{ Chemo}] = \left[ \frac{10}{0,32} \cdot f_{20} ([0,32 \text{ AP}]) \right]$$

$$21. \quad [10 \text{ Baro}] = 3/4 \cdot [10 \text{ Baro} + 10 \text{ Chemo}]$$

$$22. \quad [10 \text{ Chemo}] = 1/4 \cdot [10 \text{ Baro} + 10 \text{ Chemo}]$$

$$23. \quad [10 \text{ B(a)}] = [10 \text{ Baro}] - [10 \text{ Adaption}]$$

$$24. \quad [10 \text{ Excess baro}] = [10 \text{ B(a)}] - 0,075 \cdot [100]$$

$$25. \quad \frac{d [10 \text{ adaption}]}{d} = \frac{k_3}{\beta} \cdot [10 \text{ Excess baro}]; \quad k_3 = 0,00016/\text{min}$$

$$26. \quad [40 \text{ AuM}] = ([10 \text{ Chemo}] + [10 \text{ B(a)}]) \cdot 4$$

$$27. \quad [40 \text{ CM}] = ([100 \text{ APM}] \cdot [40 \text{ AuM}]) / 100$$

$$28. \quad [500 \text{ AR}] = ([1250 \text{ AR}(b)] \cdot [40 \text{ AuM}]) / 100$$

$$29. \quad [1,6 \text{ MSP}] = ([4 \text{ MSP}(b)] \cdot [40 \text{ AuM}]) / 100$$

## Bilaga 7.

Lineariseringar kring normalvärdet av de i blockschemat uppritade funktionssambanden.

Oskalade ekvationer

$$f_1: \quad UO = -4 + \frac{5}{100} \cdot AP$$

$$f_4: \quad BV = -5000 + \frac{10}{15} ECFV$$

$$f_5: \quad MSP(b) = -32 + \frac{39}{5000} \cdot BV$$

$$f_9: \quad Vas = 36 \cdot 10^{-4} \cdot \frac{36}{5450} \cdot 10^{-4} CO$$

$$f_{16}: \quad RAP = -3 + \frac{3}{5000} \cdot CO(n)$$

$$f_{18}: \quad APM = 1,1 - \frac{0,1}{100} \cdot AP$$

$$f_{20}: \quad Baro + Chemo = 2,7 - \frac{1,7}{100} \cdot AP$$

Skalade ekvationer

$$f_1: \quad [10 UO] = -40 + \frac{5}{100} [0,32 AP] \cdot \frac{10}{0,32} = [-100] \cdot 0,4 + 0,1562 \cdot 10 [0,32 AP]$$

$$f_4: \quad [5 \cdot 10^{-7} BV] = -25 \cdot 10^{-3} + \frac{10}{15} [4 \cdot 10^{-3} ECFV] \cdot \frac{5}{4} = [-100] \cdot 0,25 + 0,8333 \cdot [4 \cdot 10^{-3} ECFV]$$

$$f_5: \quad [4MSP(b)] = -128 + \frac{39}{5000} [5 \cdot 10^{-3} BV] \frac{4}{5 \cdot 10^{-3}} = [100] \cdot 0,128 \cdot 10 + 0,624 \cdot 10 \cdot [5 \cdot 10^{-3} BV]$$

$$f_9: \quad [10^5 \frac{dVas}{dt}(f)] = 10 \cdot 36 - \frac{36}{5450} [8 \cdot 10^{-3} CO] \frac{10}{8 \cdot 10^{-3}} = [100] \cdot 10 \cdot 0,36 - 0,825 \cdot 10 [8 \cdot 10^{-3} CO]$$

$$f_{16}: \quad [4 RAP] = -12 + \frac{3}{5000} [4 \cdot 10^{-3} CO(n)] \cdot \frac{1}{10^{-3}} = [-100] \cdot 0,12 + 0,6 \cdot [4 \cdot 10^{-3} CO(n)]$$





$$f_{18}: [100 \text{ APM}] = 110 - 0,1 [0,32 \text{ AP}] \frac{1}{0,32} = [100] \cdot 0,11 \cdot 10 - 0,312 [0,32 \text{ AP}]$$

$$f_{20}: [10 \text{ Baro} + 10 \text{ Chemo}] = 27 - \frac{17}{100} [0,32 \text{ AP}] \frac{1}{0,32} = [100] \cdot 0,27 + 0,5320 \cdot 10 \cdot [0,32 \text{ AP}]$$



Potentiometerlista

Bilaga 8.

LÅNGTIDSREGLERING AV KROPPENS CIRCULATIONSSYSTEM						Datum				Kopplingspanel					
						Utfärdad				A	B	C	D		
P	±	Inst.			Ing.	Parameter	Ann.	Q	±	Inst.			Ing.	Parameter	Ann.
00		1	1	0	0	10/A00	L 03	00		3	1	2	0	1/A00	
01		2	0	0	0	1/A02	0,2 k <sub>A</sub> (normal)	01							
02								02							
03								03							
04								04							
05		5	3	2	0	10/A06		05		2	7	0	0	1/A06	
06								06		2	5	0	0	1/A06	
07								07							
08								08		4	0	0	0	10/A10	
09								09		0	7	5	0	1/A09	0,1 . Baro (normal)
10								10							
11								11							
12		1	2	0	0	1/A13		12		6	0	0	0	1/A13	
13		2	5	0	0	10/A14		13							
14								14							
15								15							
16		4	0	0	0	10/A16		16							
17								17							
18								18							
19								19							
20		4	0	0	0	IC/A20	0,4AuM(normal)	20		5	0	0	0	1/A62	
21								21		5	0	0	0	10/A42	
22								22							
23								23							
24		8	2	5	0	10/A24		24		3	6	0	0	10/A24	L23

Ann. I anmärkningskolumnen antecknas om potentiometerutgången är ansluten till en funktionsswitch, vilka alltså bör vara fälld i nämnda läge vid potentiometerinställning.

V004 IN 5007940 a 811088



# Potentiometerlista

											Datum				Kopplingspanel			
											Utfärdad				A	B	C	D
P	±	Inst.			Ing.	Parameter	Ann.	Q	±	Inst.			Ing.	Parameter	Ann.			
25		1	5	6	2	10/A25		25		4	0	0	0	1/A25	L 22			
26		1	0	0	0	1/A26	0,01 Intake	26										
27								27										
28								28										
29		6	0	0	0	IC/A35	$4 \cdot 10^{-5}$ ECF(normal)	29										
30								30		2	5	0	0	10/A00				
31		2	5	0	0	1/A30	$0,25 \cdot 10^4 \cdot k_2$	31		1	0	0	0	IC/A31	0,1.Vas(normal)			
32								32										
33								33		0	8	3	5	TP13	$5 \cdot 10^{-2}$ .AR(normal) LB			
34								34										
35								35		8	3	3	3	1/A36				
36		2	5	0	0	1/A36		36										
37		6	2	4	0	10/A37		37										
38		1	2	8	0	10/A37		38										
39								39										
40								40										
41								41										
42								42		8	7	5	0	1/A42				
43								43										
44								44										
45								45										
46								46										
47								47		5	5	0	0	1/A47				
48								48										
49								49										

V004 IN 5007940 c 11008



Problem nr

Bldg

170.

# Potentiometerlista

TCS/A92.00.68:489

											Datum				Kopplingspanel						
											Utförd				A	B	C	D			
P	±	Inst.			Ing.	Parameter	Ann.	Q	±	Inst.			Ing.	Parameter	Ann.						
50		0	4	1	5	1/A23	250.k <sub>1</sub>		75												
51		3	0	0	0	10/A30	10 <sup>4</sup> .k <sub>2</sub>		76												
52		1	6	0	0	1/A15	k <sub>3</sub> /β		77												
53		2	6	4	0	1/A17	80.VRes		78												
54		2	0	0	0	10/A17			79												
55		0	8	0	7	10/A18			80												
56		1	0	0	0	1/A31	10 <sup>4</sup> /β		81												
57		4	0	0	0	1/A35	4.10 <sup>4</sup> /β		82												
58		9	9	9	9	1/A10	4 Chemo(normal)		83												
59		7	5	0	0	1/A07	Baro (normal)		84												
60		0	6	6	6	1/A16	20 VRes		85												
61		2	0	0	0	1/A02	0,2.k <sub>4</sub> (normal)		86												
62		3	3	3	3	1/A48	0,3333.KNUUR (normal)		87												
63		1	5	0	0	1/A26	1,5.Intake(normal)		88												
64		4	0	0	0	1/A02	0,4.k <sub>4</sub> (normal)		89												
65		4	0	0	0	IC/A50	8.10 <sup>-5</sup> VR		90												
66									91												
67		3	2	0	0	IC/A05	32.10 <sup>-4</sup> AP		92												
68									93												
69		3	2	0	0	IC/A40	32.10 <sup>-4</sup> AP		94												
70									95												
71									96												
72									97												
73									98												
74									99												
Ann.																					

V004 IN 5007940 \* 611088



Problem nr

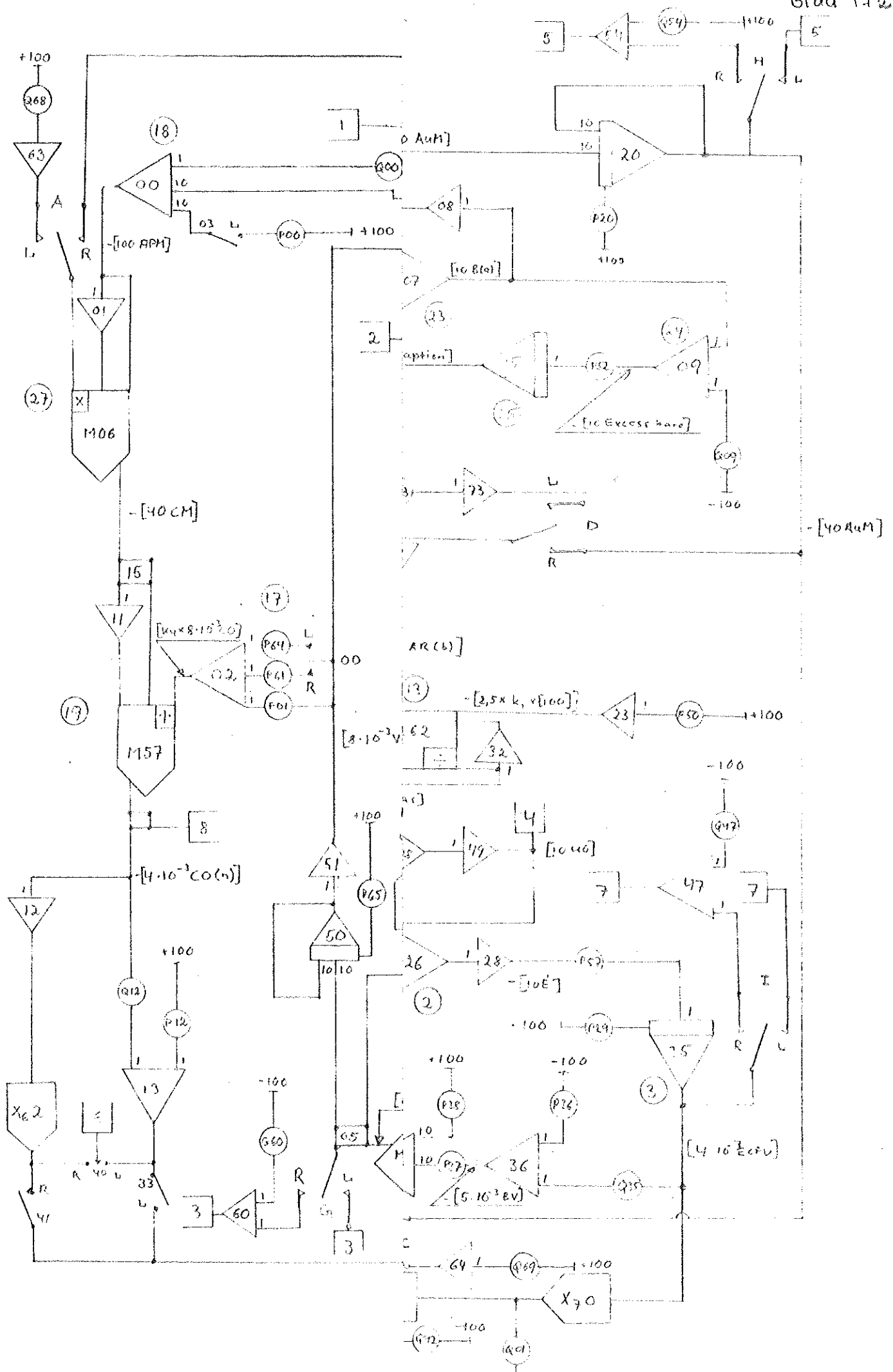
Blod

171.

Potentiometerlista

TCS/A92.00.68:489

											Datum				Kopplingspanel						
											Utfördad				A	B	C	D			
Q	±	Inst.			Ing.	Parameter	Anm.	Q	±	Inst.			Ing.	Parameter	Anm.						
50								75													
51								76													
52		2	5	0	0	1/A52		77													
53		3	0	0	0	1/A53		78													
54		3	0	0	0	1/A54		79													
55								80													
56								81													
57								82													
58								83													
59								84													
60		3	0	0	0	1/A60		85													
61								86													
62								87													
63								88													
64								89													
65								90													
66								91													
67								92													
68		4	0	0	0	1/A63	0,4.AuM(normal)	93													
69		4	0	0	0	1/A64	0,4.AuM(normal)	94													
70								95													
71								96													
72								97													
73		4	0	0	0	1/A73	0,4.AuM(normal)	98													
74								99													
Anm.																					



Switchar

L: switchen i vänsterläge

C: " i centrumläge

R: " i högerläge

Efter switchläget L, C eller R anges sluten förbindelse i detta läge.

Nummer enl. panel

00 L: A51-P64 (1/3 hjärtfunktion) R: A51-P61 (1/2 hjärtfunktion)  
10 L: A25-P62 (1/3 njurfunktion) C: A25-1/A28 (normal njurfunktion)  
R: A25- (UO=0)  
20 L: [-100] -P63 (1,5x(normalt vätskeintag))

För övriga nummerade switchar innebär (L), att simuleringen gjorts med lineariseringar kring normalvärdet av i blockschemat givna funktionssamband. (R) innebär, att de givna funktionerna återgivits med hjälp av funktionsgeneratorer.

01 L: 04 - 10/A05

02 R: X<sub>7</sub>2 - Q30

03 L: P00 - 10/A00

12 R: X<sub>6</sub>0 - 1/A72

21 R: X<sub>6</sub>3 - 1/A06

22 L: Q25 - 1/A25

23 L: Q24 - 10/A24

30 L: [+100] - Q05

31 R: A44 - M16

32 L: P24 - 10/A24

33 L: A13 - 1/A14

40 L: A13 - skrivare, kanal 6 R: X<sub>6</sub>2 - skrivare, kanal 6

41 - R: X<sub>6</sub>2 - 1/A14

42 R: X<sub>7</sub>1 - P31

43 L: A37 - M16

Lägesändring av följande switchar göres genom omkoppling på panelen

A	L: A63 - MO6 (konst. AuM)	R: A10 - MO6 (var. AuM)	
B	L: Q33 - TP13 (konst. AR)	R: M60 - TP13 (var. AR)	
C	L: A64 - 1/A21,M16 (konst. AuM)	R: A20 - 1/A21,M16 (var. AuM)	
D	L: A73 - TP22 (konst. AuM)	R: A20 - TP22 (var. AuM)	
E	L: A04 - skrivare, kanal 1	R: A04 - 1/A52	
F	L: A16 - " " 2	R: A16 - 1/A53	
G	L: TP05 " " 3	R: TP05 - 1/A60	} användes vid önskemål om detaljerad återgivning på skrivaren
H	L: A20 " " 5	R: A20 - 1/A54	
I	L: A35 " " 7	R: A35 - 1/A47	



## Bilaga 11.

8-kanalskrivare

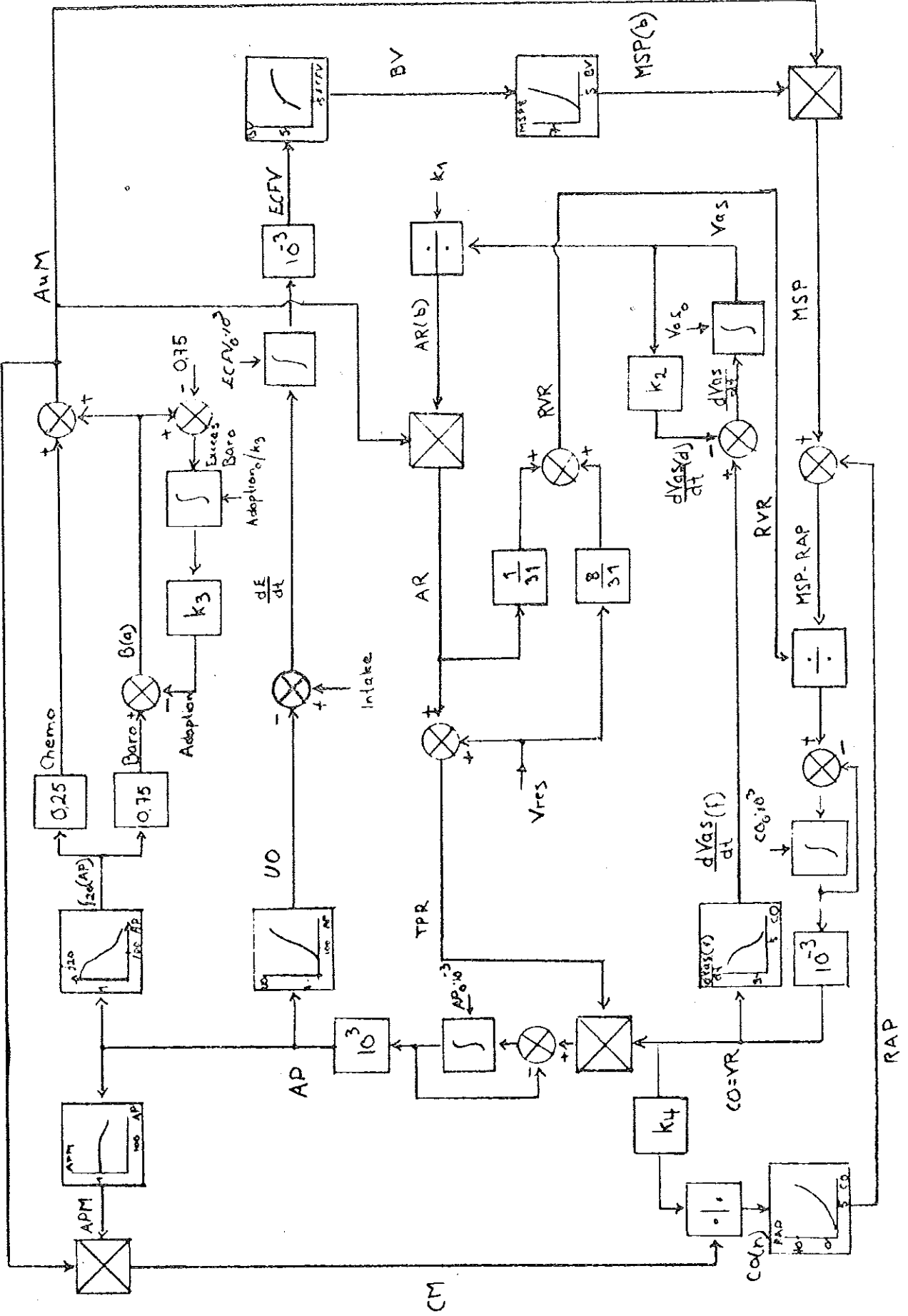
Skrivaren är ansluten till följande utstorheter, om intet annat nämns i texten.

Kanal	Anslutning vid normal återgivning	Variabel	Anslutning vid detalje- rad åter- givning	Variabel
1	A40	[0,32 AP]	A52	[- 0,32AP +25]
2	A16	[- 2000TPR]	A53	[2000TPR -30]
3	TPO5	[ $8 \cdot 10^{-3} \text{CO}$ ]	A60	[- $8 \cdot 10^{-3} \text{CO}$ +30]
4	A49	[10 UO]		
5	A20	[- 40 AuM]	A54	[40 AuM -30]
6	A13, X <sub>6</sub> <sup>2</sup>	[4 RAP]		
7	A35	[ $4 \cdot 10^{-3} \text{ECFV}$ ]	A47	[- $4 \cdot 10^{-3} \text{ECFV}$ -55]
8	M57	[- $4 \cdot 10^{-3} \text{CO}(n)$ ]		



Fortsetningsblad

TM 2009323-077 S. 48. 80.000. 0811778



\*\*\*MIMIC SOURCE-LANGUAGE PROGRAM\*\*\*

\*  
\*

## LONG TERM REGULATION

```

CON(CLOCK)
CON(K1,K2,K3,ECFV0,VASC)
FAP      CFN(8.)
FECFV    CFN(10.)
FBV      CFN(9.)
FCO      CFN(10.)
FCON     CFN(9.)
FAP2     CFN(6.)
FAP3     CFN(10.)
PAR(TID1,TID2,TID3,TID4,TID5,TID6)
PAR(KFYRA,FINTID,CASE)

```

## SOLVE EQUATIONS

\*

```

KNJUR1   FSW(T-TID1,1.,1.,.333)
KREN     FSW(T-TID2,KNJUR1,1.,1.)
INTAG1   FSW(T-TID3,1.,2.5,2.5)
INTAKE   FSW(T-TID4,INTAG1,1.,1.)
KFYRA1   FSW(T-TID5,1.,KFYRA,KFYRA)
K4       FSW(T-TID6,KFYRA1,1.,1.)
          FIN(T-FINTID)
ECOT     INTAKE-UO
UO       FUN(FAP,AP)*KREN
ECFV     INT(EDOT,ECFV0)*.001
BV       FUN(FECFV,ECFV)
MSPB     FUN(FBV,BV)
VR       VR1*.001
VR1      INT((MSP-RAP)/RVR-VR1,99999.)*0.05
CO       VR
AP       AP1*1000.
AP1      INT(TPR*CO-AP1,2.)/20.
VASFDO   FUN(FCO,CO)
VASCOT   VASFDO-VASDDO
VAS      INT(VASDOT,VASC)
VASDDO   K2*VAS
ARB      K1/VAS
TPR      AR+.0033
RVR      (.8*.0033+AR)/31.
RAP      FUN(FCON,CON)
APMULT   FUN(FAP2,AP)
CON      K4*CO/CARDM
AUTM     FUN(FAP3,AP)
BARACT   0.75*AUTM
CHEMAC   0.25*AUTM
BA       BARACT-ADAPT
EXBAR    BA-0.75
ADAPT    K3*INT(EXBAR,0.)
AUMULT   CHEMAC+BA
CARDM    APMULT*AUMULT
AR       ARB*AUMULT
TIME     T/60.
          SR5(TID1,TID2,TID3,TID4,TID5,TID6)
INTER    SR5(T,CLOCK)
DT       FSW(INTER,60.,240.,720.)
DTMIN    1.
MSP      MSPB*AUMULT
          HDR(TIME,AP,TPR,CO,UO,AUMULT)
          HDR( ,RAP,ECFV,CON,VAS,CLOCK)

```

```
HDR  
OUT(TIME,AP,TPR,CO,UO,AUMULT)  
OUT( ,RAP,ECFV,CON,VAS,CLOCK)  
OUT  
PLO(TIME,AP ,C.O,48., ,CASE)  
PLO(TIME,TPR ,C.O,48., ,CASE)  
PLO(TIME,CO ,C.O,48., ,CASE)  
PLO(TIME,UO ,C.O,48., ,CASE)  
PLO(TIME,AUMULT,C.O,48., ,CASE)  
PLO(TIME,RAP ,C.O,48., ,CASE)  
PLO(TIME,ECFV ,C.O,48., ,CASE)  
PLO(TIME,CON ,C.O,48., ,CASE)  
PLO(TIME,VAS ,C.O,48., ,CASE)  
END
```

ECFVO  
1.50000E 04

VASO  
1.00000E 00

K1  
1.67000E-02

K2  
2.80000E-04

K3  
1.60000E-04

8.  
0.  
7.00000E 01  
9.00000E 01  
1.20000E 02  
1.60000E 02  
1.70000E 02  
1.90000E 02  
2.20000E 02

FAP  
0. -C.  
0. -C.  
5.00000E-01 -C.  
2.00000E 00 -C.  
5.00000E 00 -C.  
5.50000E 00 -C.  
6.00000E 00 -C.  
6.25000E 00 -C.

10.  
0.  
7.50000E 00  
9.00000E 00  
1.50000E 01  
1.70000E 01  
1.90000E 01  
2.10000E 01  
2.30000E 01  
2.50000E 01  
3.00000E 01

FECFV  
0. -C.  
0. -C.  
1.00000E 00 -C.  
5.00000E 00 -C.  
6.25000E 00 -C.  
7.25000E 00 -C.  
7.60000E 00 -C.  
7.75000E 00 -C.  
7.85000E 00 -C.  
8.00000E 00 -C.

9.  
0.  
3.50000E 00

FBV  
0. -C.  
0.

4.00000E 00	7.50000E-01	-C.
4.35000E 00	1.50000E 00	-C.
4.50000E 00	2.50000E 00	-C.
5.00000E 00	7.00000E 00	-C.
5.50000E 00	1.20000E 01	-C.
6.00000E 00	1.70000E 01	-C.
6.50000E 00	2.20000E 01	-C.

10.

FCO

0.	1.95000E-03	-C.
1.25000E 00	1.90000E-03	-C.
2.00000E 00	1.80000E-03	-C.
3.00000E 00	1.50000E-03	-C.
4.25000E 00	9.00000E-04	-C.
4.60000E 00	6.00000E-04	-C.
4.87000E 00	3.50000E-04	-C.
5.00000E 00	2.80000E-04	-C.
5.25000E 00	2.30000E-04	-C.
7.00000E 00	0.	-C.

9.

FCO

0.	-2.50000E 00	-C.
2.50000E 00	-1.00000E 00	-C.
5.00000E 00	0.	-C.
7.50000E 00	1.00000E 00	-C.
1.00000E 01	2.50000E 00	-C.
1.25000E 01	6.00000E 00	-C.
1.35000E 01	7.50000E 00	-C.
1.45000E 01	1.25000E 01	-C.
1.50000E 01	1.75000E 01	-C.

6.

FAP2

0.	1.00000E 00	-C.
1.00000E 02	1.00000E 00	-C.
1.25000E 02	9.80000E-01	-C.
1.50000E 02	9.50000E-01	-C.
1.75000E 02	9.00000E-01	-C.
2.00000E 02	8.00000E-01	-C.

10.

FAP3

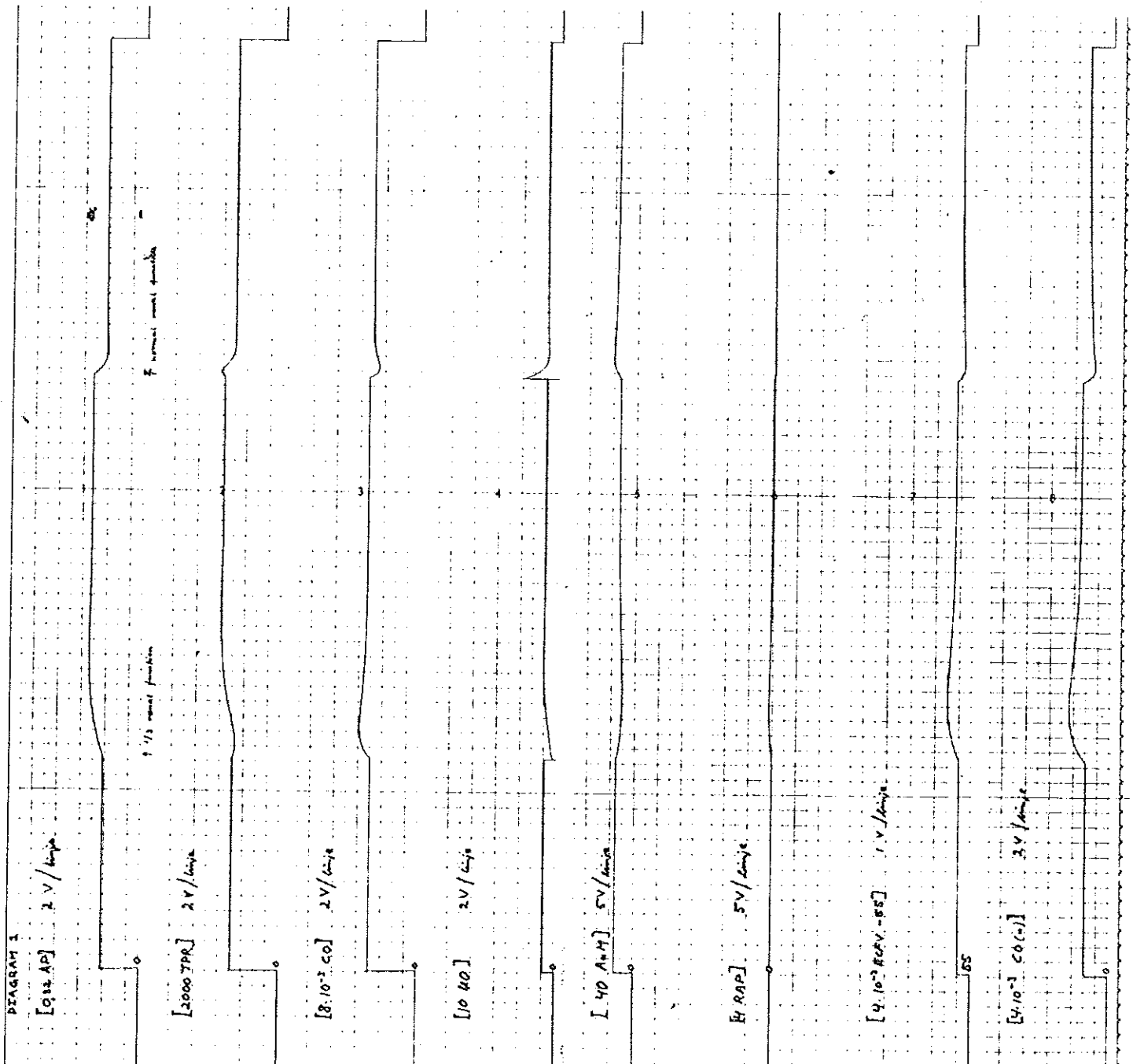
0.	2.00000E 00	-C.
2.00000E 01	2.00000E 00	-C.
4.00000E 01	1.95000E 00	-C.
6.00000E 01	1.80000E 00	-C.
8.00000E 01	1.30000E 00	-C.
1.00000E 02	1.00000E 00	-C.
1.20000E 02	7.50000E-01	-C.
1.60000E 02	4.00000E-01	-C.
1.80000E 02	3.50000E-01	-C.
2.00000E 02	3.25000E-01	-C.

\*\*\*EXECUTION\*\*\*

DIAGRAM 1.

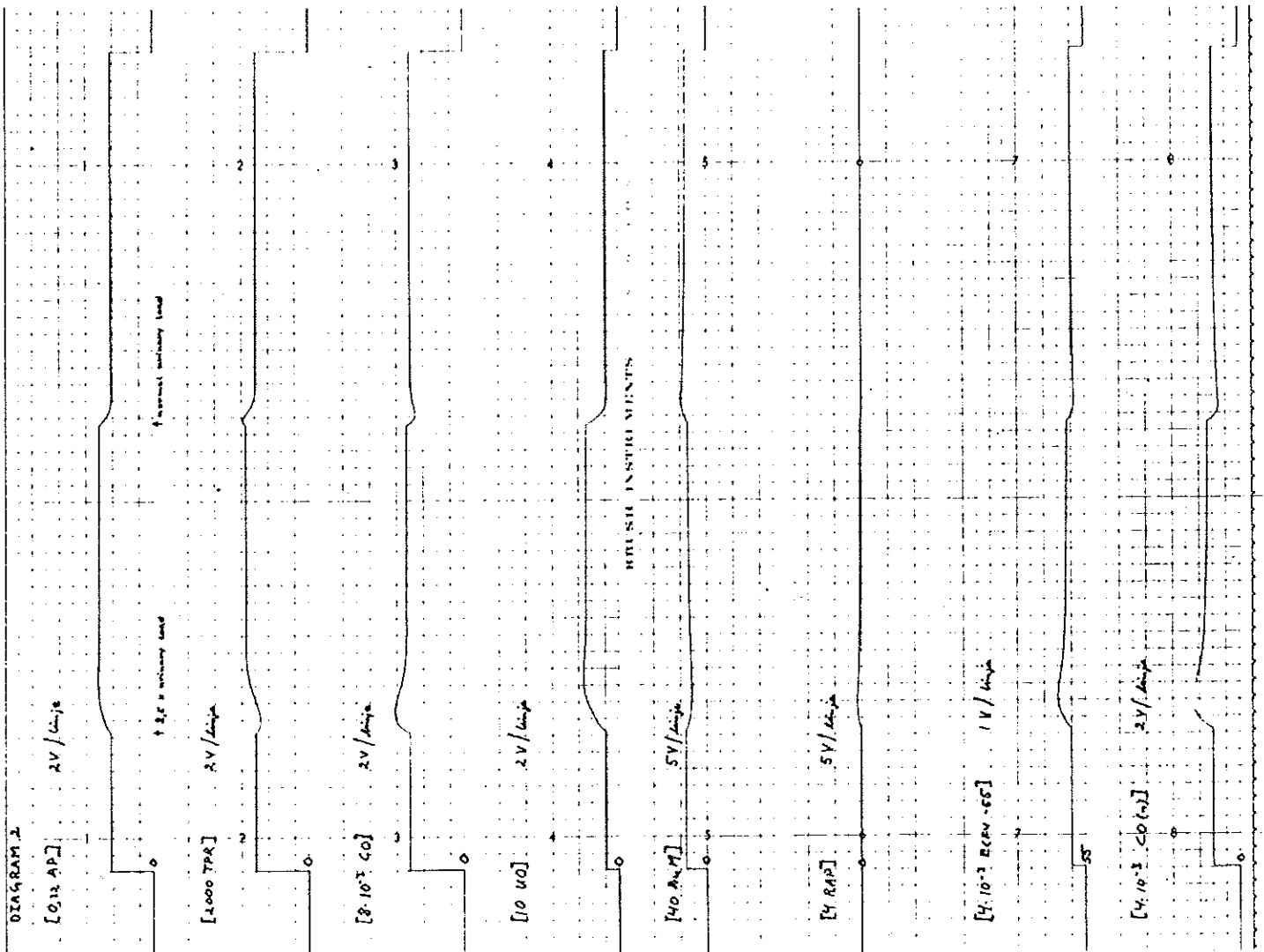
Njurarnas funktionsduglighet är nedsatt till 1/3 av den normala (1/3 renal function.) Den simulerade försämringen består i en nedsatt filtrationsförmåga i glomerulus, vilket kan inträffa vid t.ex. akut njurinflammation eller nefroskleros (kärlförträngningar). Simuleringsresultatet, som redovisas i diagram 1 och tabell 1, har god överensstämmelse med den fysiologiska verkligheten.

Stickskala 1 ruta = 15 h



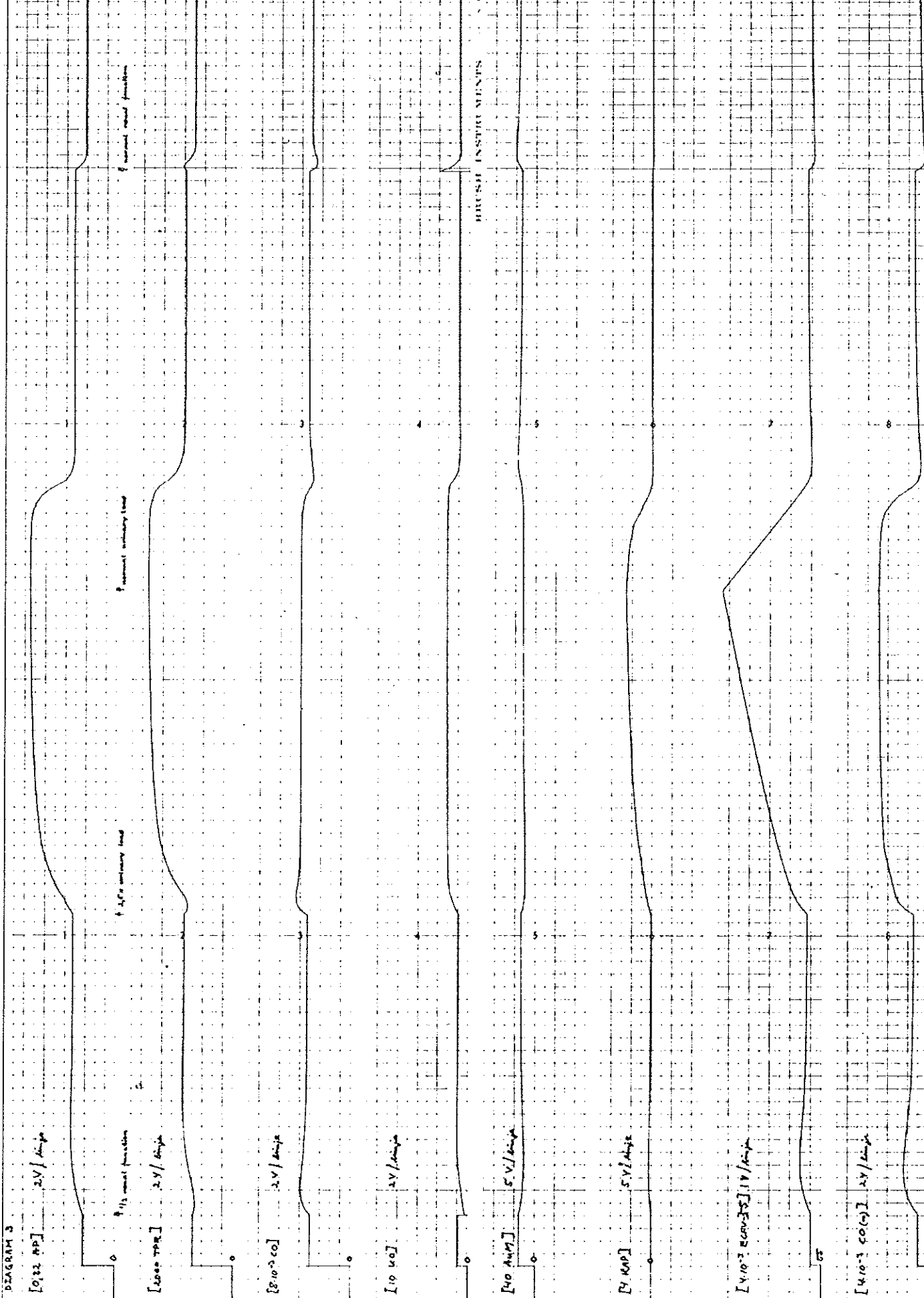
Vätsketillförseln till kroppen har ökat till 2,5 gånger den normala (2,5 x urinary load). Detta tillstånd kan t.ex. uppstå vid feluppskattning av blodförlusten vid en operation och alltför mycket vätska tillföres intravenöst. Simuleringsresultaten har god överensstämmelse med verkligheten.

Skalskala 1 ruta = 15 h





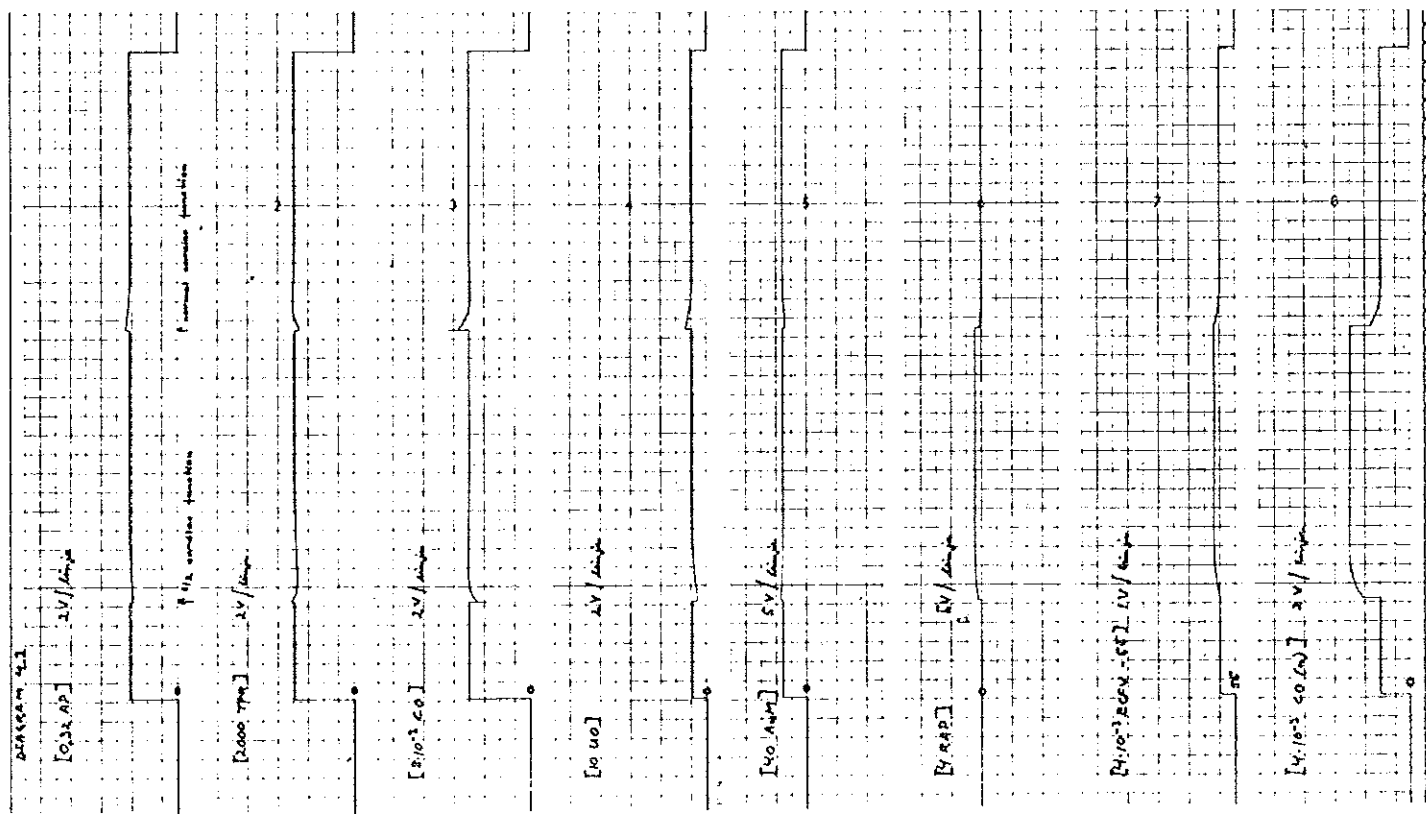
(1/3 renal function) + (2,5 x urinary load). Försöket avbröts då ECFV uppnådde värdet 25 liter. God fysiologisk överensstämmelse.



Ridskala 1 ruta = 15 h

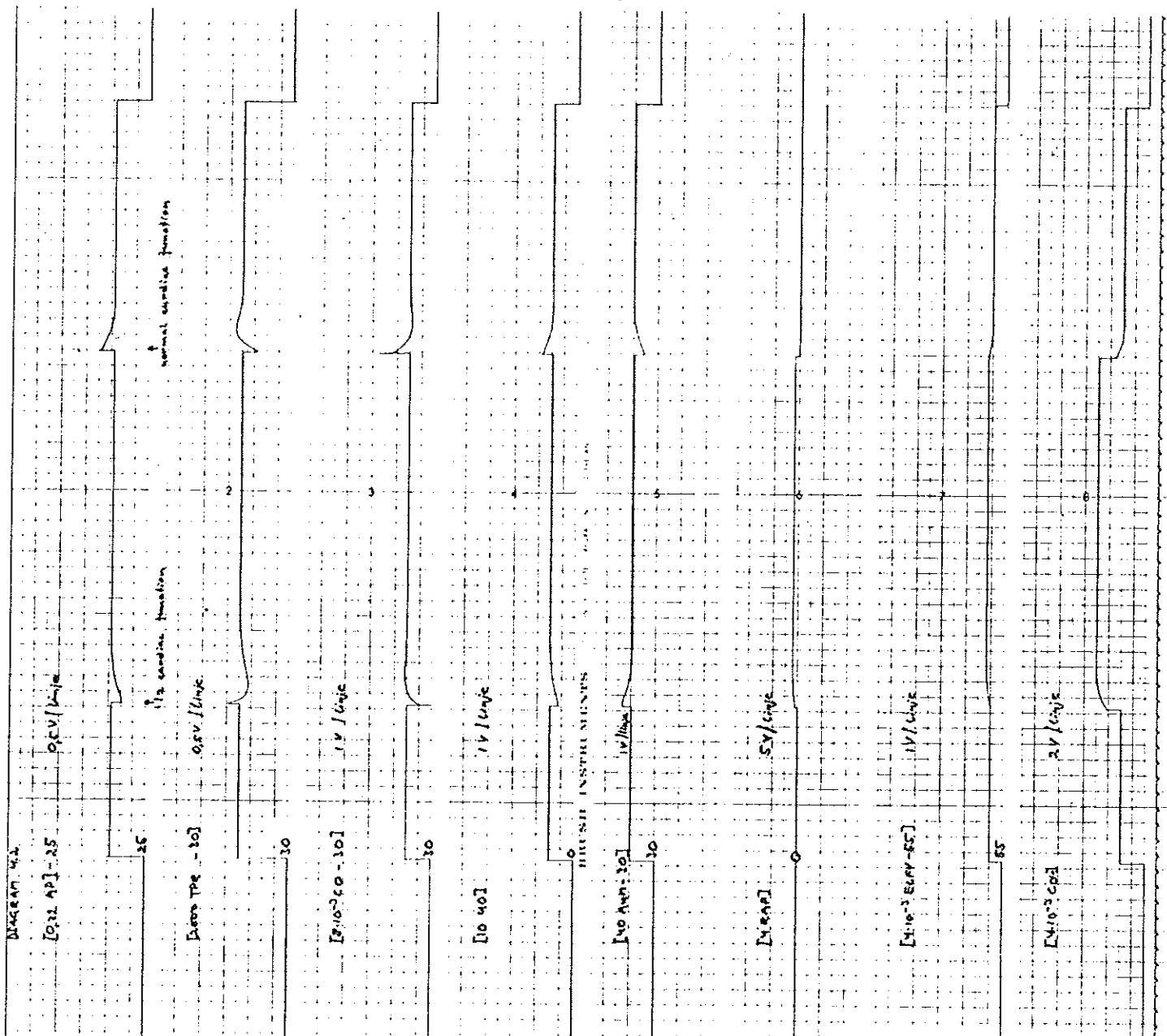
Hjärtfunktionen är nedsatt till 1/2 av den normala (1/2 cardiac function). Den simulerade försämringen består i att hjärtats pumpfunktion skadats, en följd av t.ex. infarkt, inflammation eller klaffel. Försöket visade god fysiologisk överensstämmelse.

Tidsskala 1 ruta = 15 s

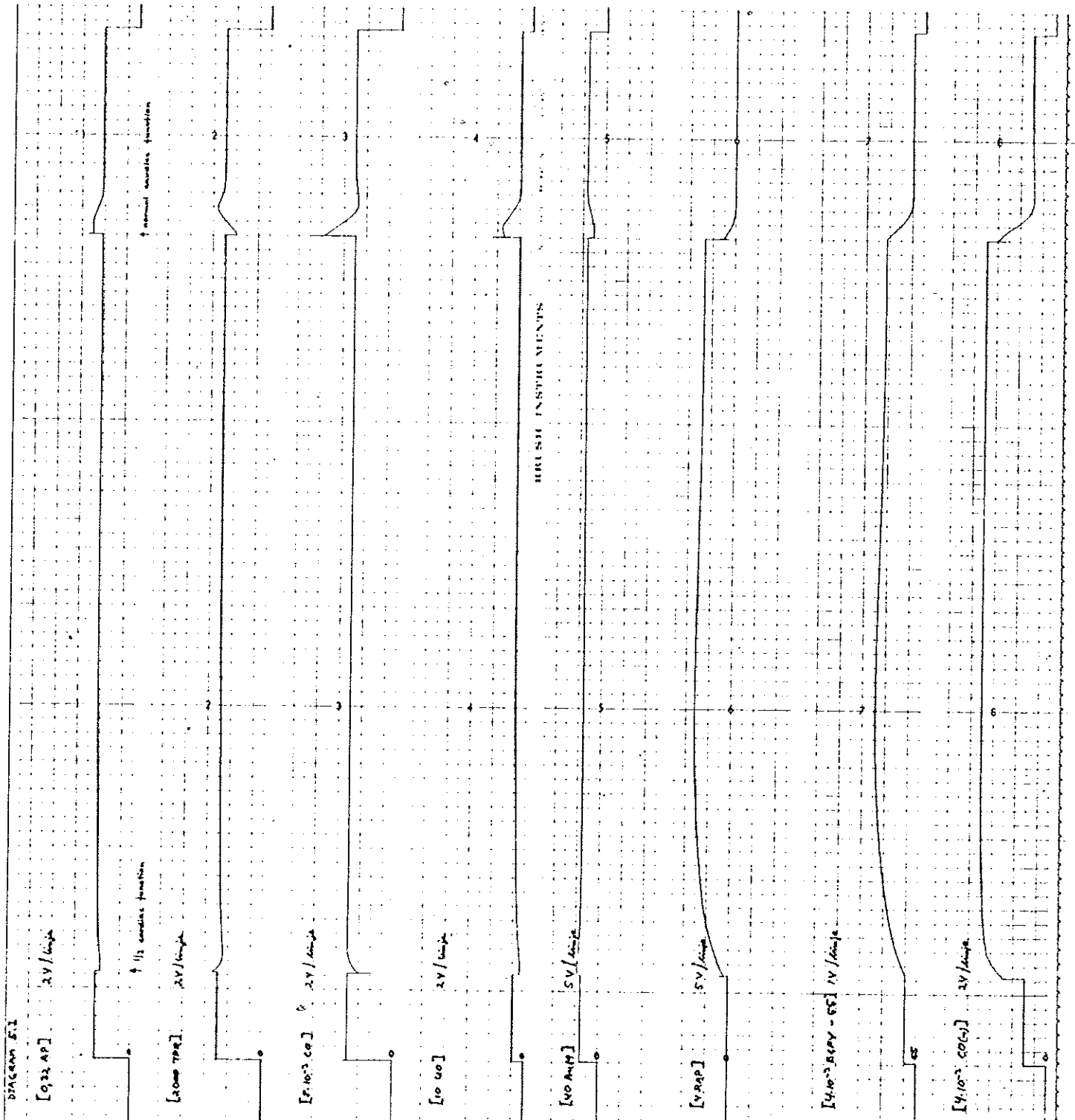


Detaljerad återgivning av 4.1. Observera den ändrade inställningen av skrivaren.

Tidskala 1 ruta = 15 s

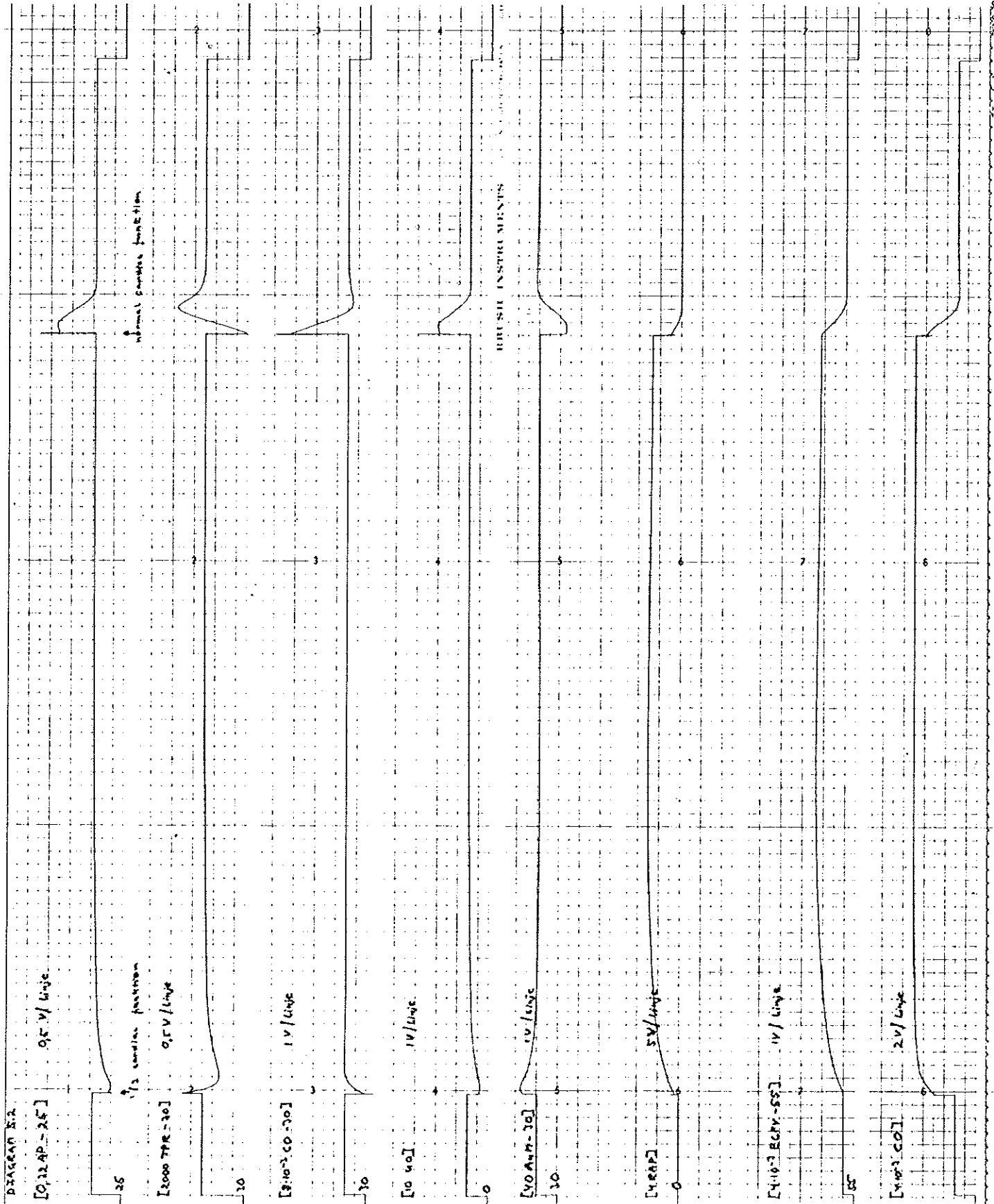


Hjärtfunktionen är nedsatt till 1/3 av den normala (1/3 cardiac function). Beträffande symptom och orsaker: se text under 4.1. Resultaten visade god fysiologisk överensstämmelse.



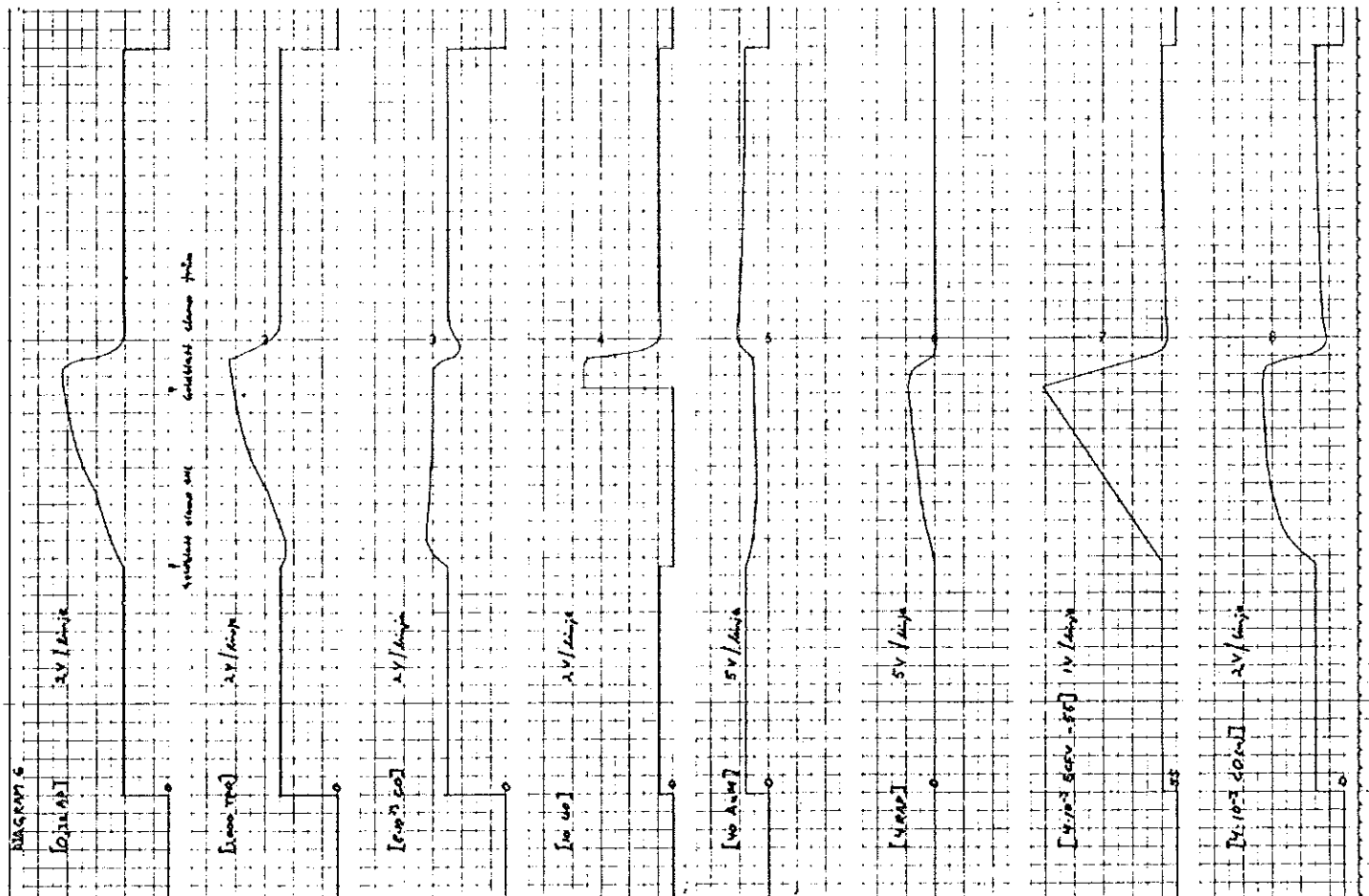
Detaljerad återgivning av 5.1. Observera den ändrade skrivarinställningen.

Tidsskala 1 ruta = 15  $\mu$ s



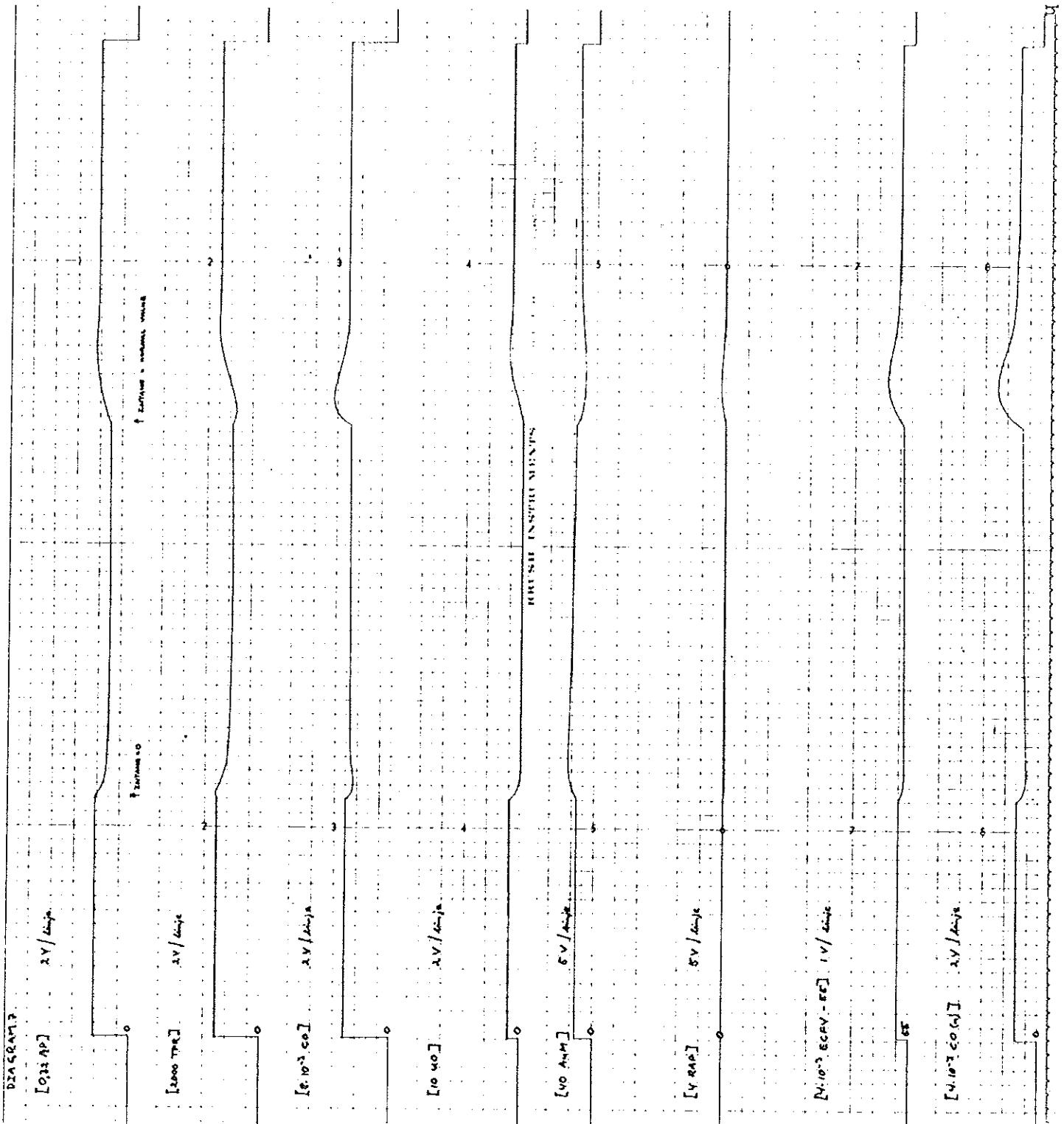
Njurartären stryps så att blodtillförseln till båda njurarna stoppas, ett tillstånd som uppstår t.ex. efter bortopererande av njurar. Försöket bröts då ECFV nått 25 l. Ej helt tillfredsställande överensstämmelse med verkligheten: AP för högt. Då begreppet "Goldblatt clamp" ej innebär att blodtillförseln till njurarna helt stopp är uttrycken där det förekommer i texten ej adekvat, men får i detta arbete innebära uppfört renalt blodflöde.

Tidskala 1 ruta = 15 h



Vätsketillförseln till kroppen avbrytes (Intake = 0). Ej helt tillfredställande fysiologisk överensstämmelse, då 40 aldrig blir = 0 ml/min.

Tidsskala 1 ruta = 15 s



Njurartären stryps så att blodtillförseln till båda njurarna stoppas, ett tillstånd som uppstår t.ex. efter bortopererande av njurar. Försöket bröts då ECFV nått 25 l. Ej helt tillfredsställande överensstämmelse med verkligheten: AP för högt. Då begreppet "Goldblatt clamp" ej innebär att blodtillförseln till njurarna helt stopp är uttrycken där det förekommer i texten ej adekvat, men får i detta arbete innebära uppfört renalt blodflöde.

Tidsskala 1 ruta = 15 h

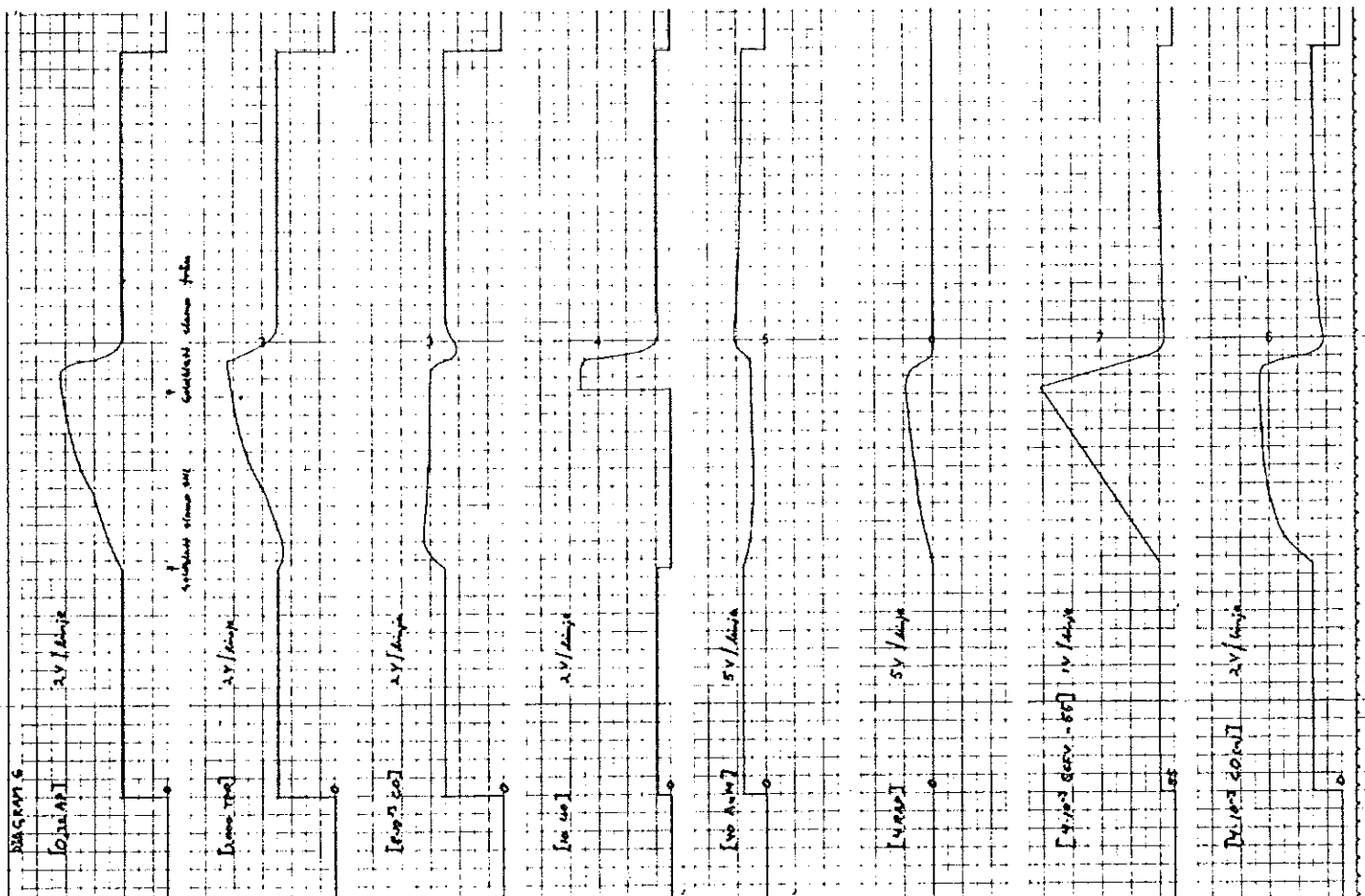




DIAGRAM B.

$K_1 = 2 \cdot K_1 \text{ (normal)}$   
 (  $\frac{1}{3}$  renal function) + 2,5 x urinary load  
 TPR ökar 5-10 % och CO minskar ca 5 %.

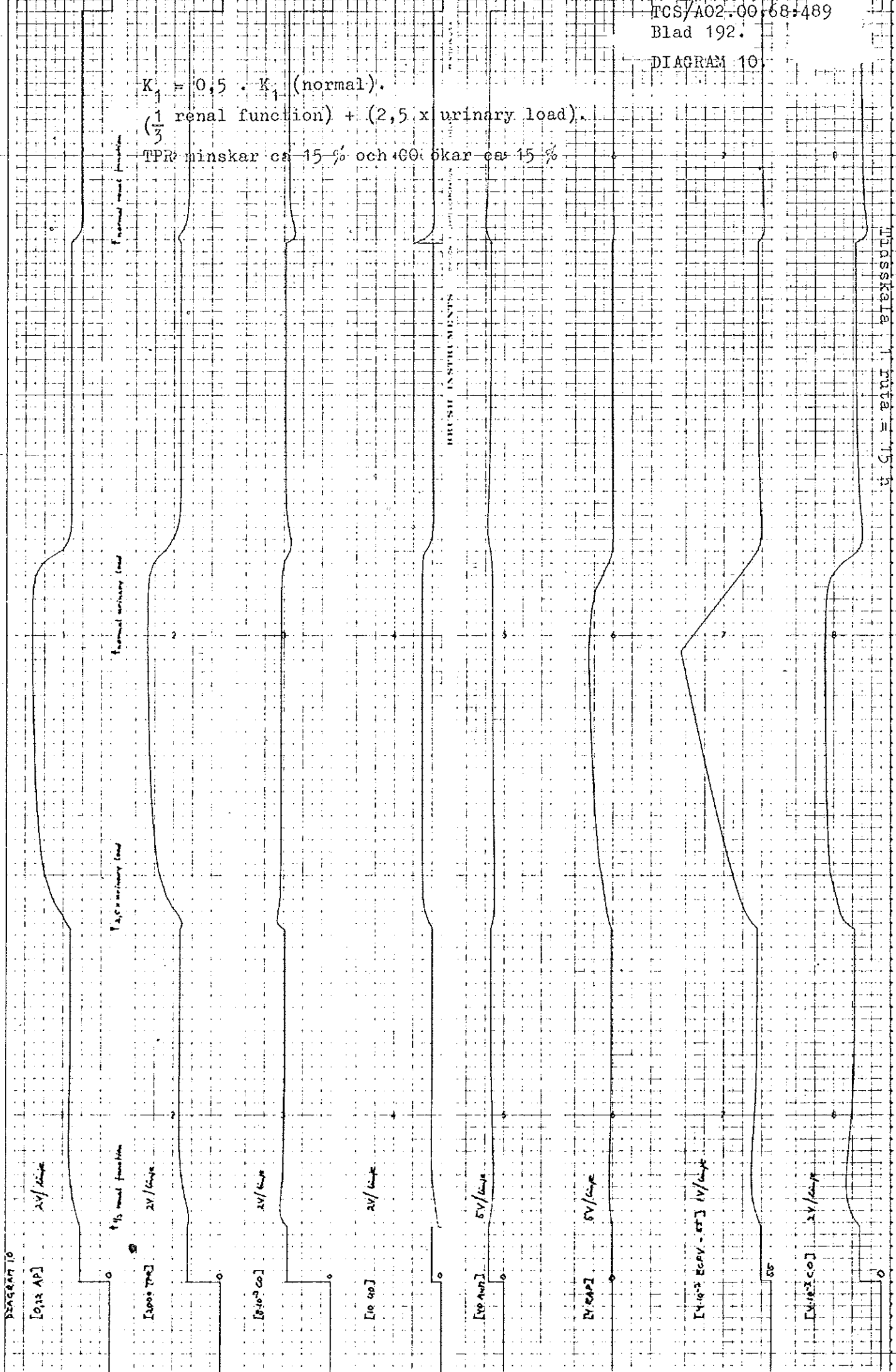


Tidskala: 1 ruta = 15 h



DIAGRAM 10

$K_1 = 0,5 \cdot K_1$  (normal).  
( $\frac{1}{3}$  renal function) + (2,5 x urinary load).  
TPR minskar ca 15% och CO<sub>2</sub> ökar ca 15%



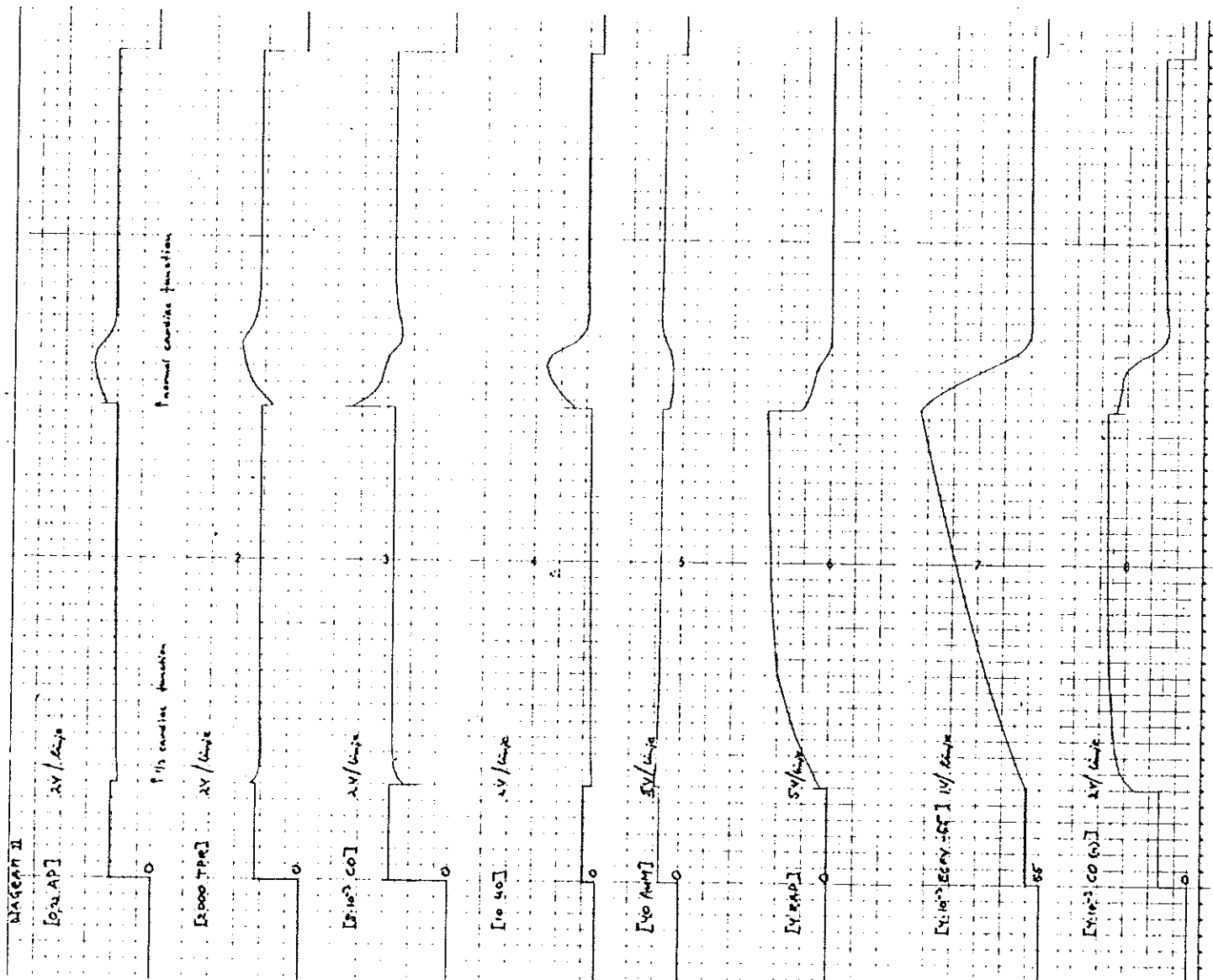
U.S.I. = anti-atrial

$K_1 = 0,5 \cdot K_1$  (normal)

( $\frac{1}{3}$  cardiac function).

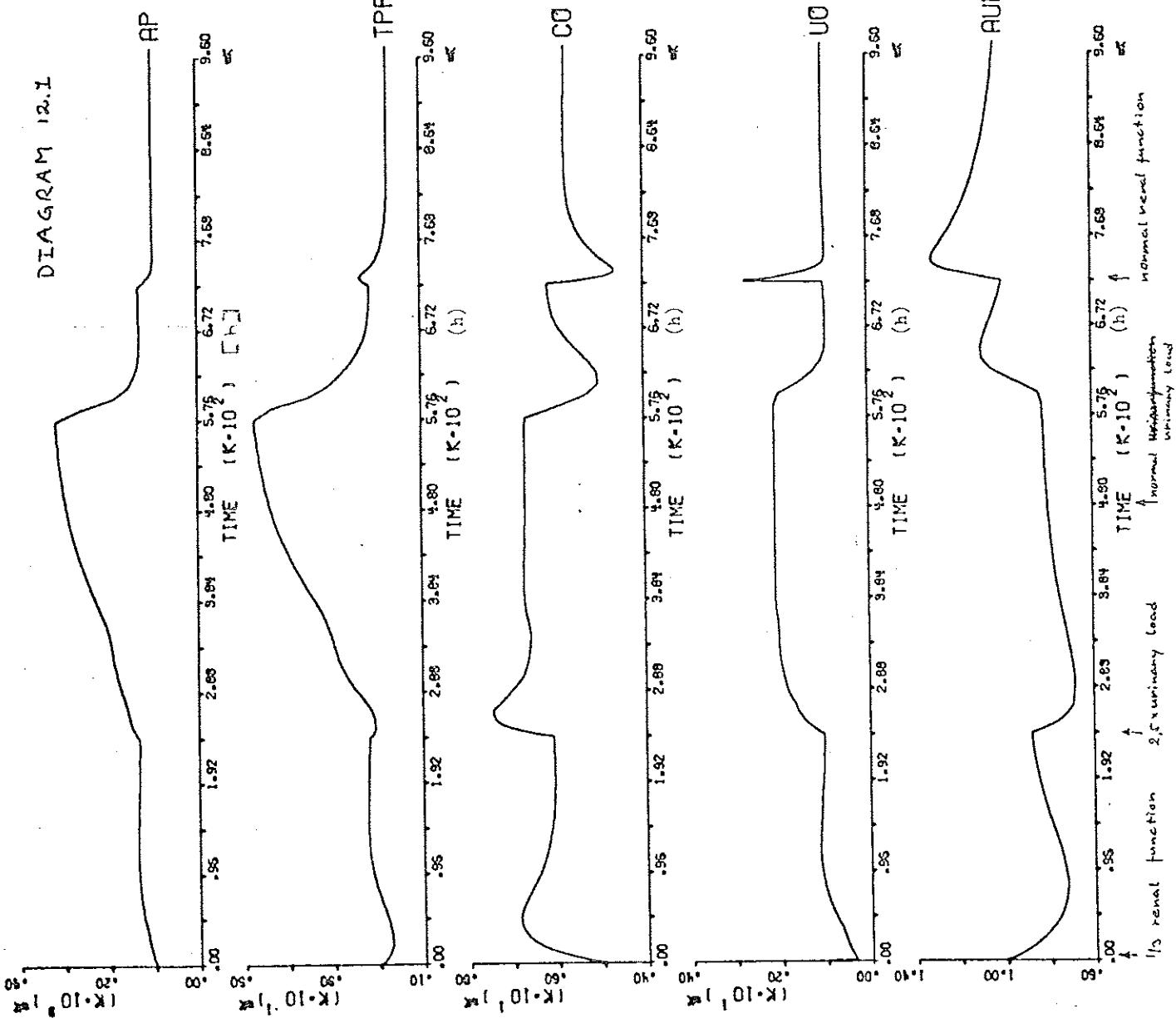
Se kommentar till (10). Vissa variabler uppnår nu ej steady-state-värde, utan försöket avbryts då ECFV = 25 liter.

Tidsskala 1 ruta = 15 h



CASE  
3

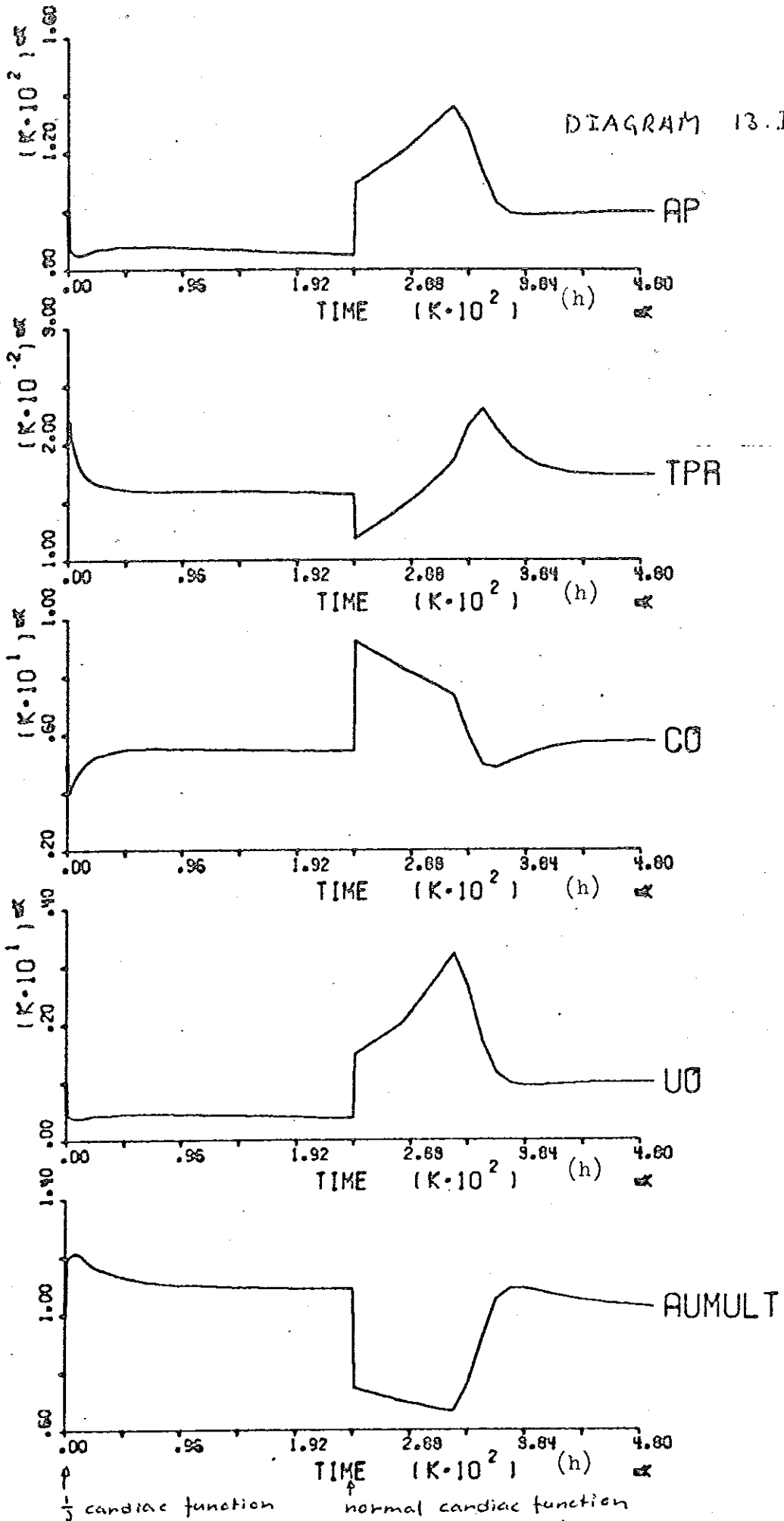
DIAGRAM 12.1





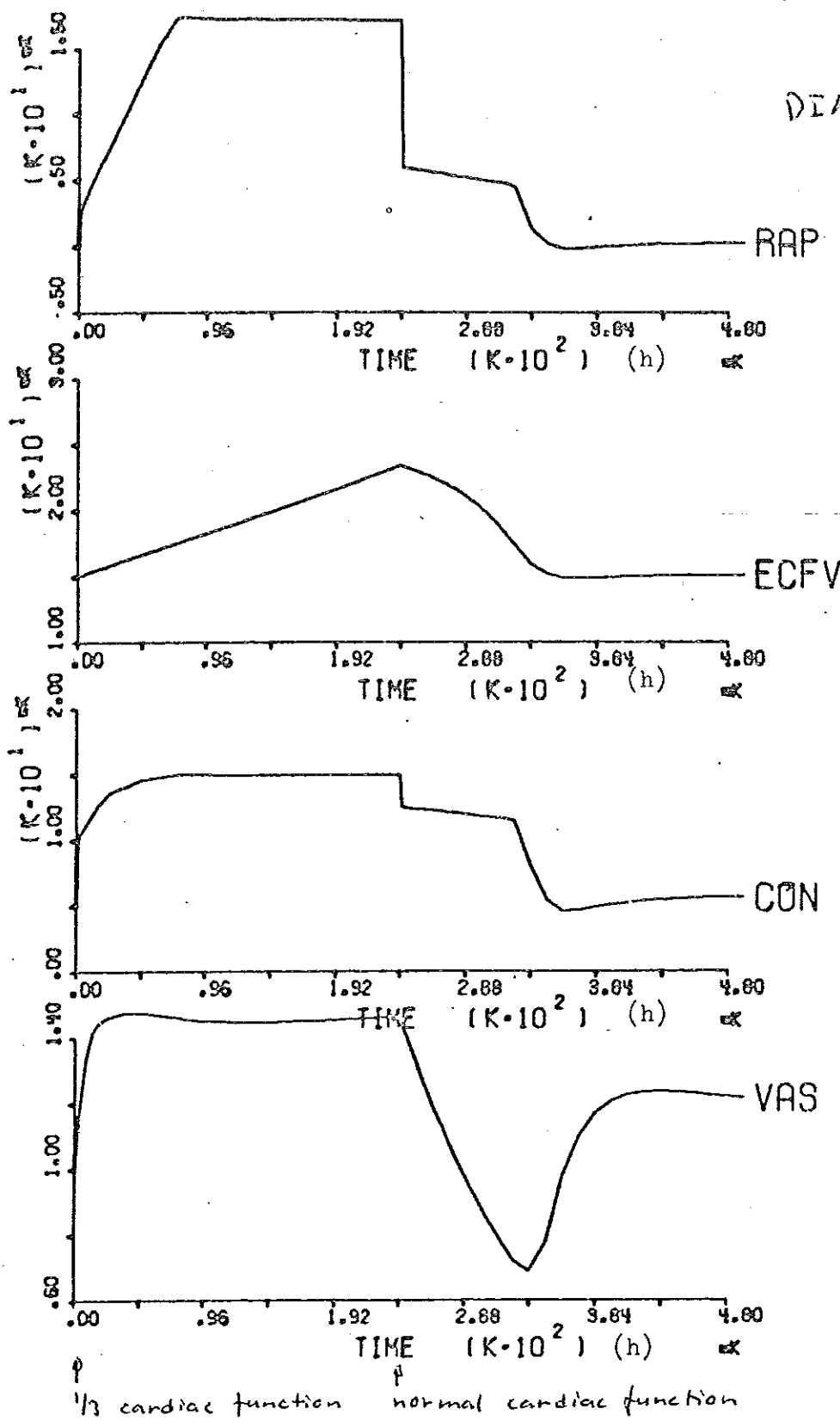
CASE  
5

DIAGRAM 13.1

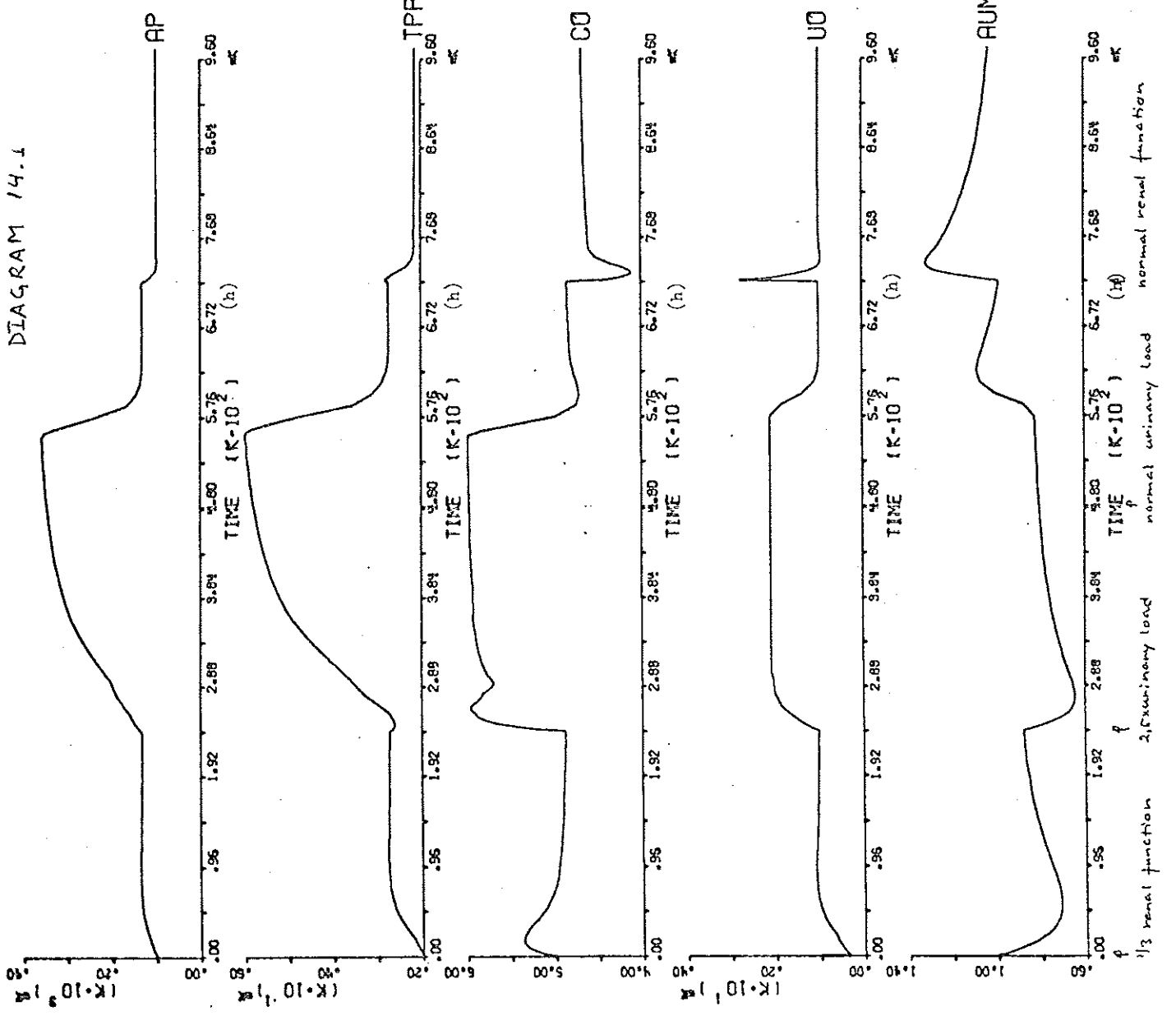


CASE  
5

DIAGRAM 13.2.







CASE  
3

1/3 renal function  
2, extraordinary load  
normal urinary load  
normal renal function

CASE  
3

DIAGRAM 14.2

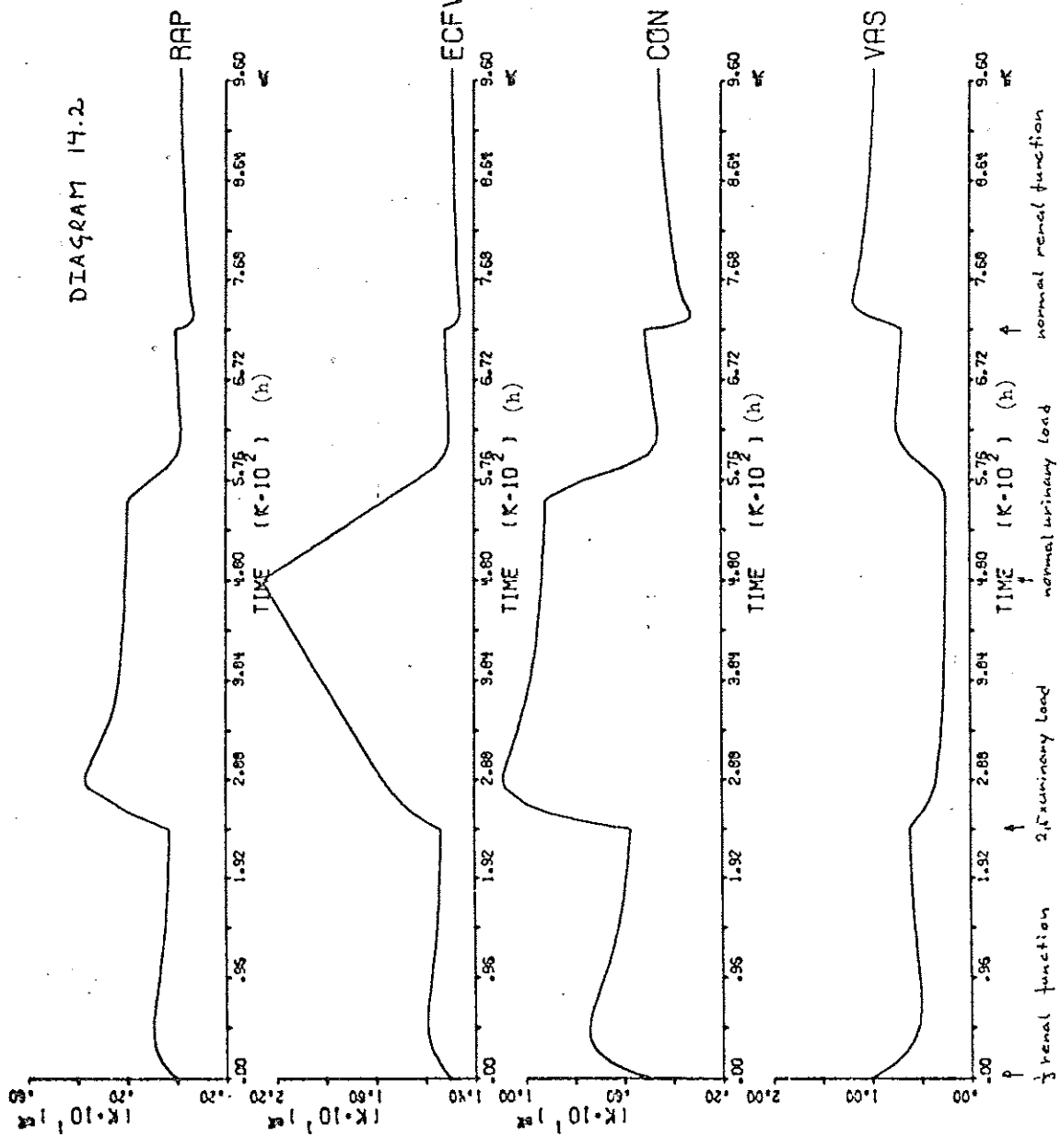
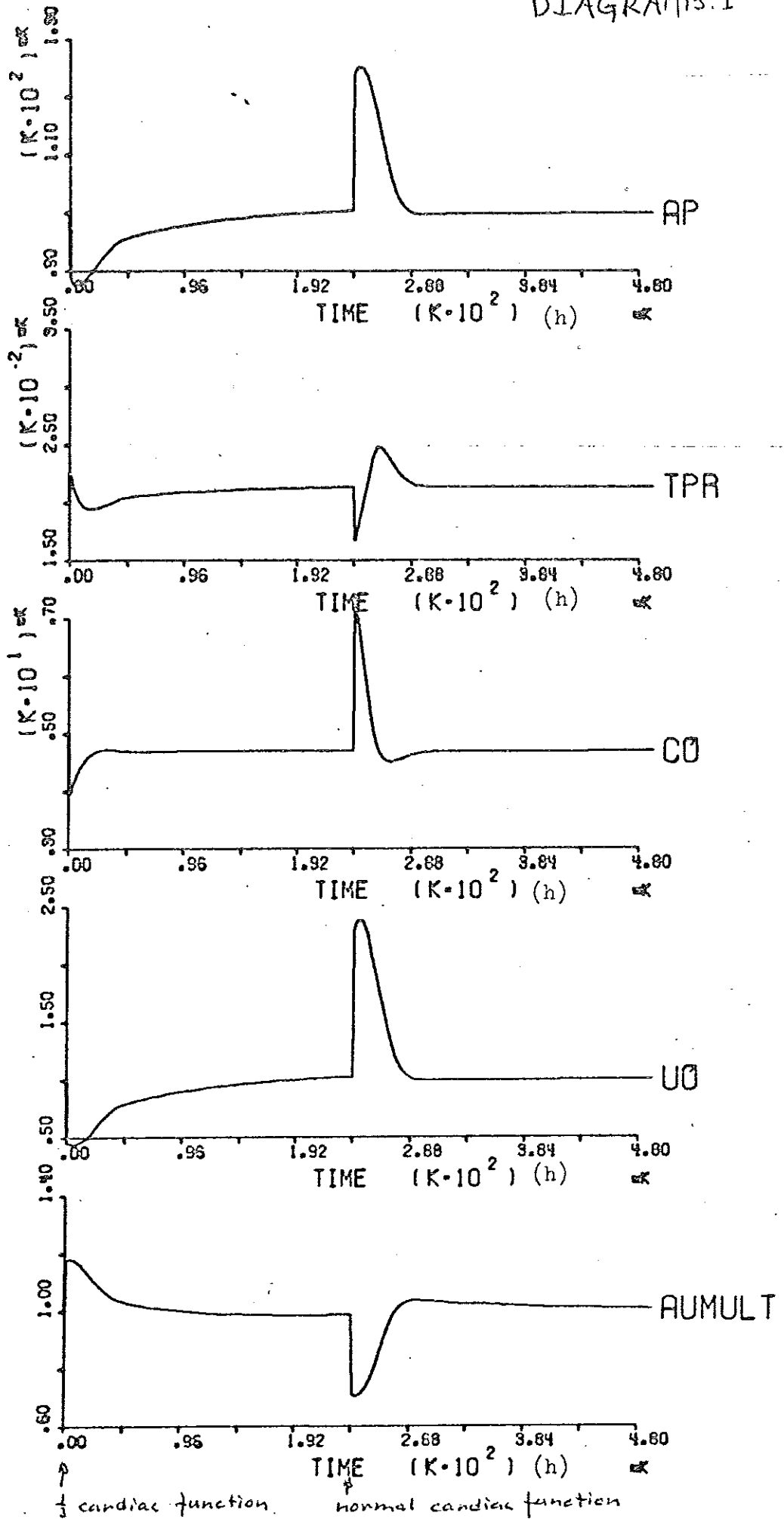


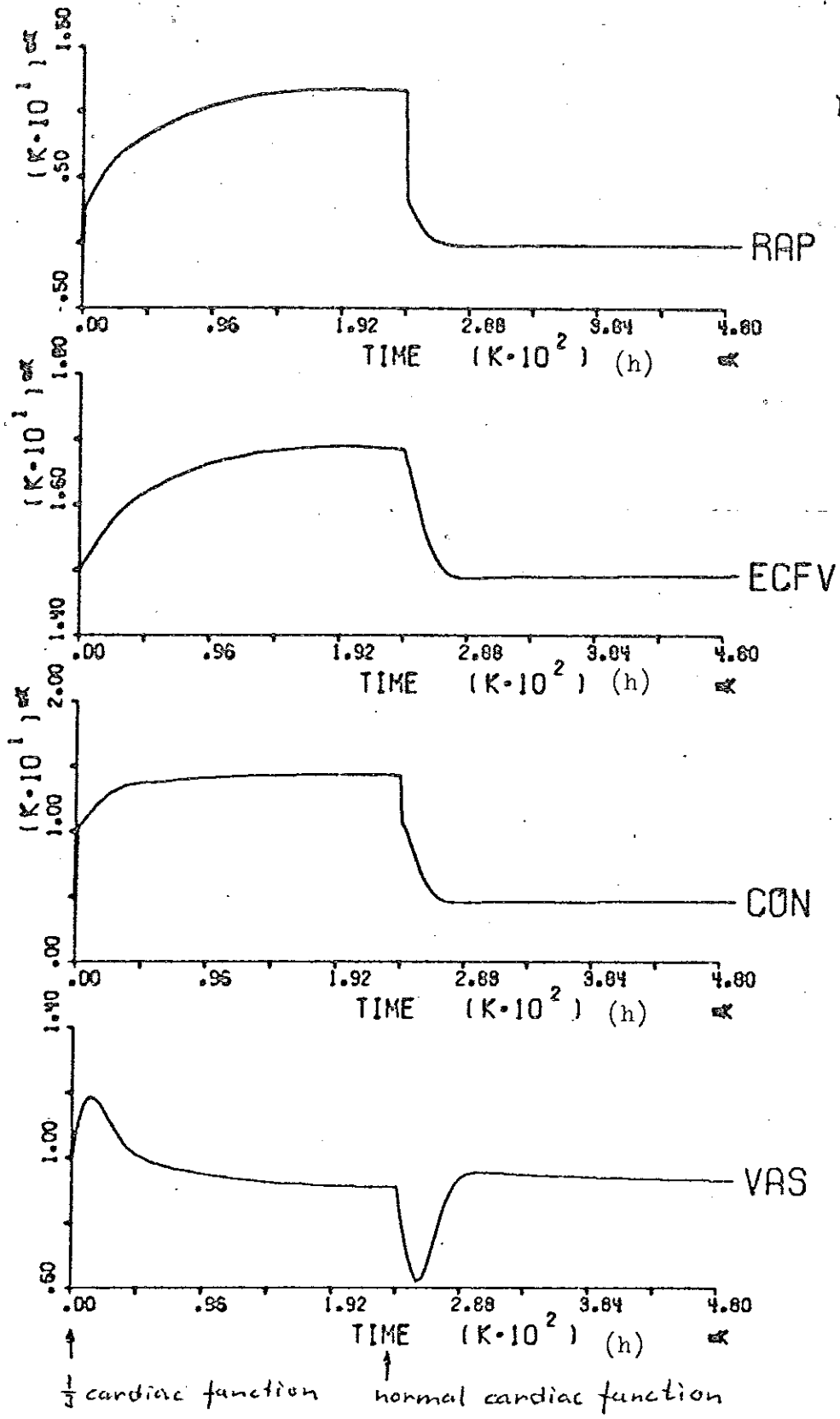
DIAGRAM 5.1

CASE  
5



CASE  
5

DIAGRAM 15.2



$K_3 = 2 = K_3$  (normal)

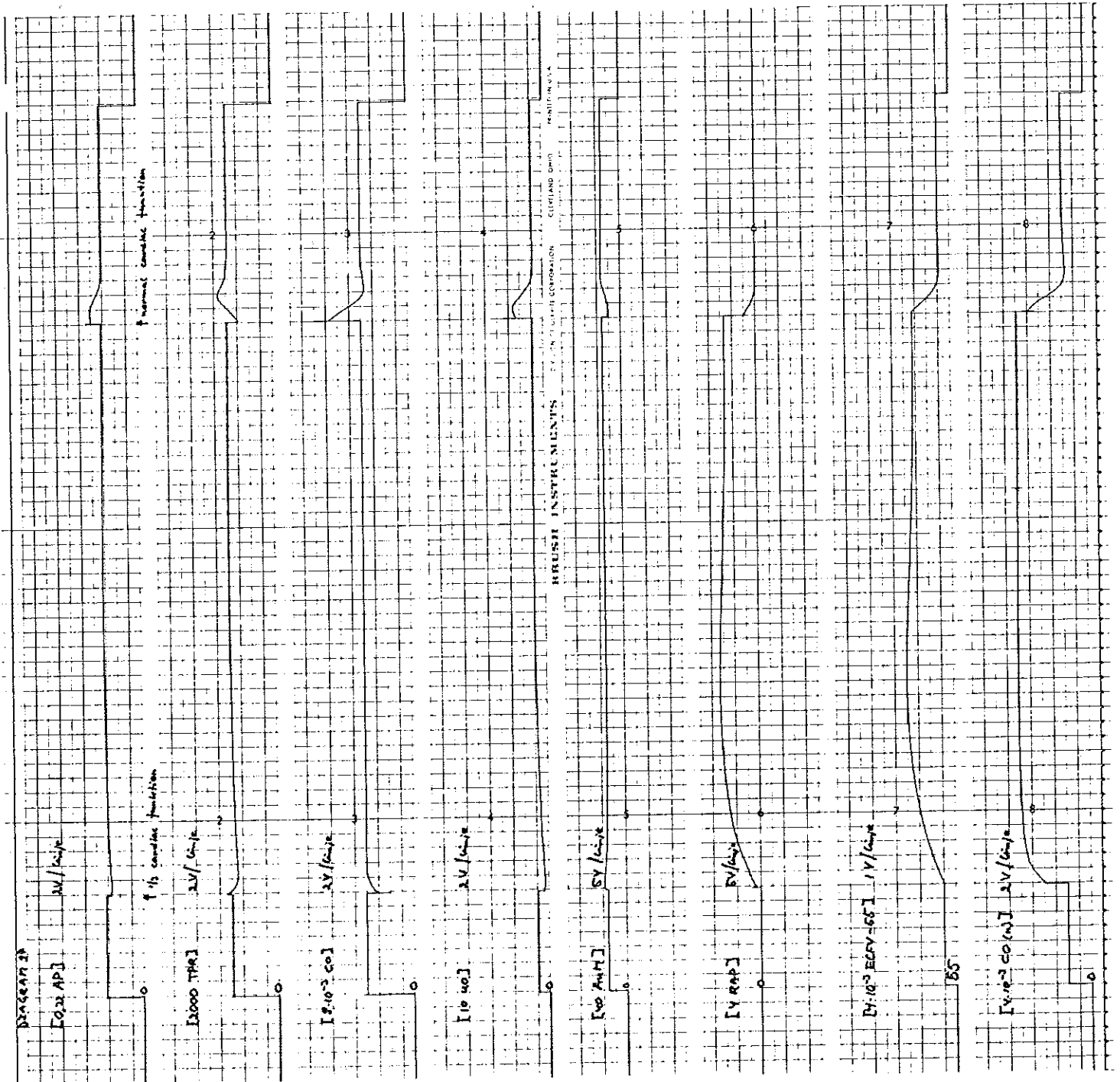
( $\frac{1}{3}$  renal function) + (2,5 x urinary load).

Större  $K_3$  innebär ett snabbare avtagande av det autonoma nervsystemets baroreceptorers inverkan. Systemet har blivit snabbare.



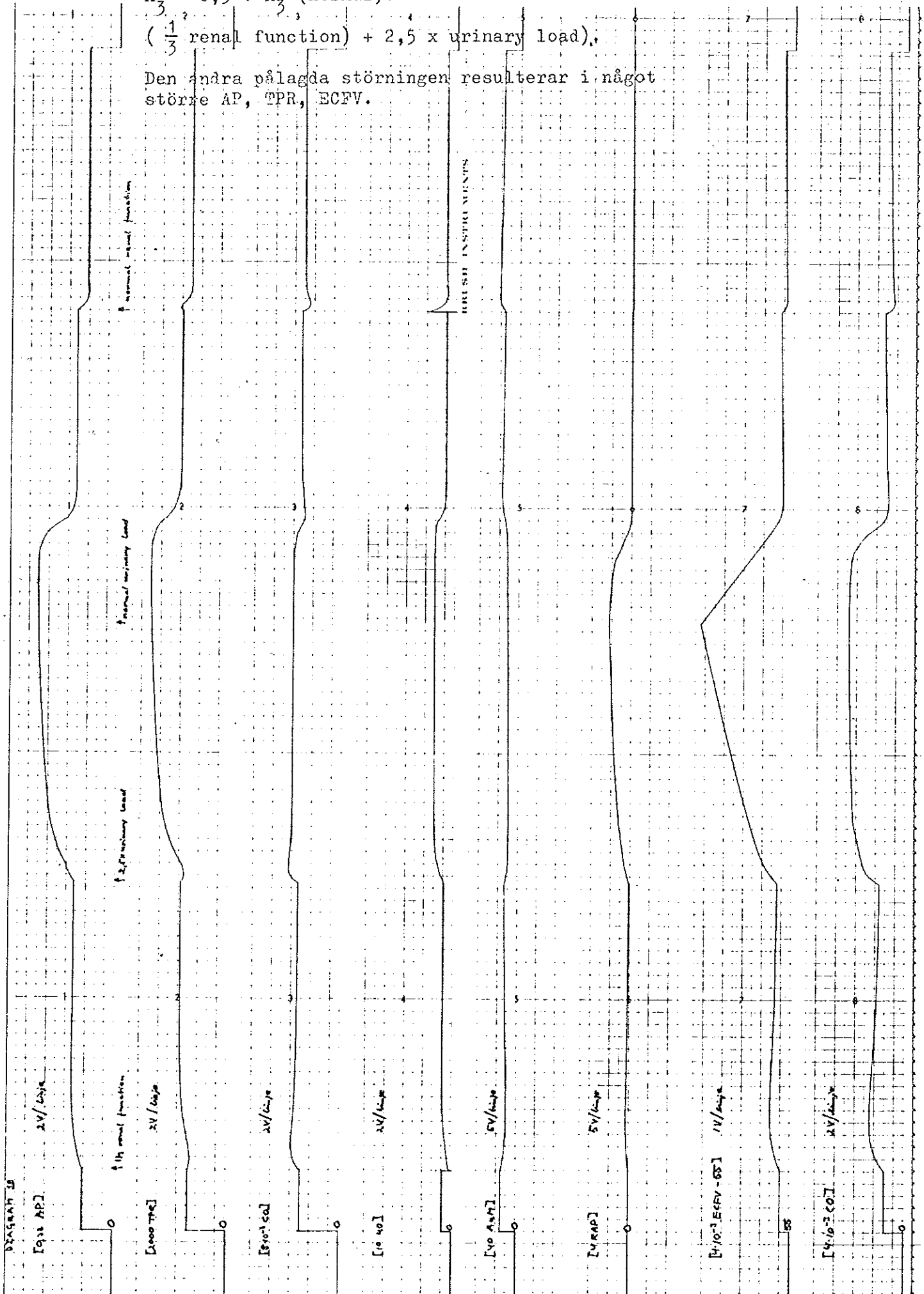
$K_3 = 2 \cdot K_3$  (normal)  
( $\frac{1}{3}$  cardiac function).

Se kommentar under 16.



$K_{3,2} = 0,5 \cdot K_{3,1}$  (normal).  
 ( $\frac{1}{3}$  renal function) + 2,5 x urinary load).

Den andra pålagda störningen resulterar i något större AP, TPR, ECFV.



$K_3 = 0,5 \cdot K_3$  (normal).

( $\frac{1}{3}$  cardiac function).

Systemet har blivit något långsammare.

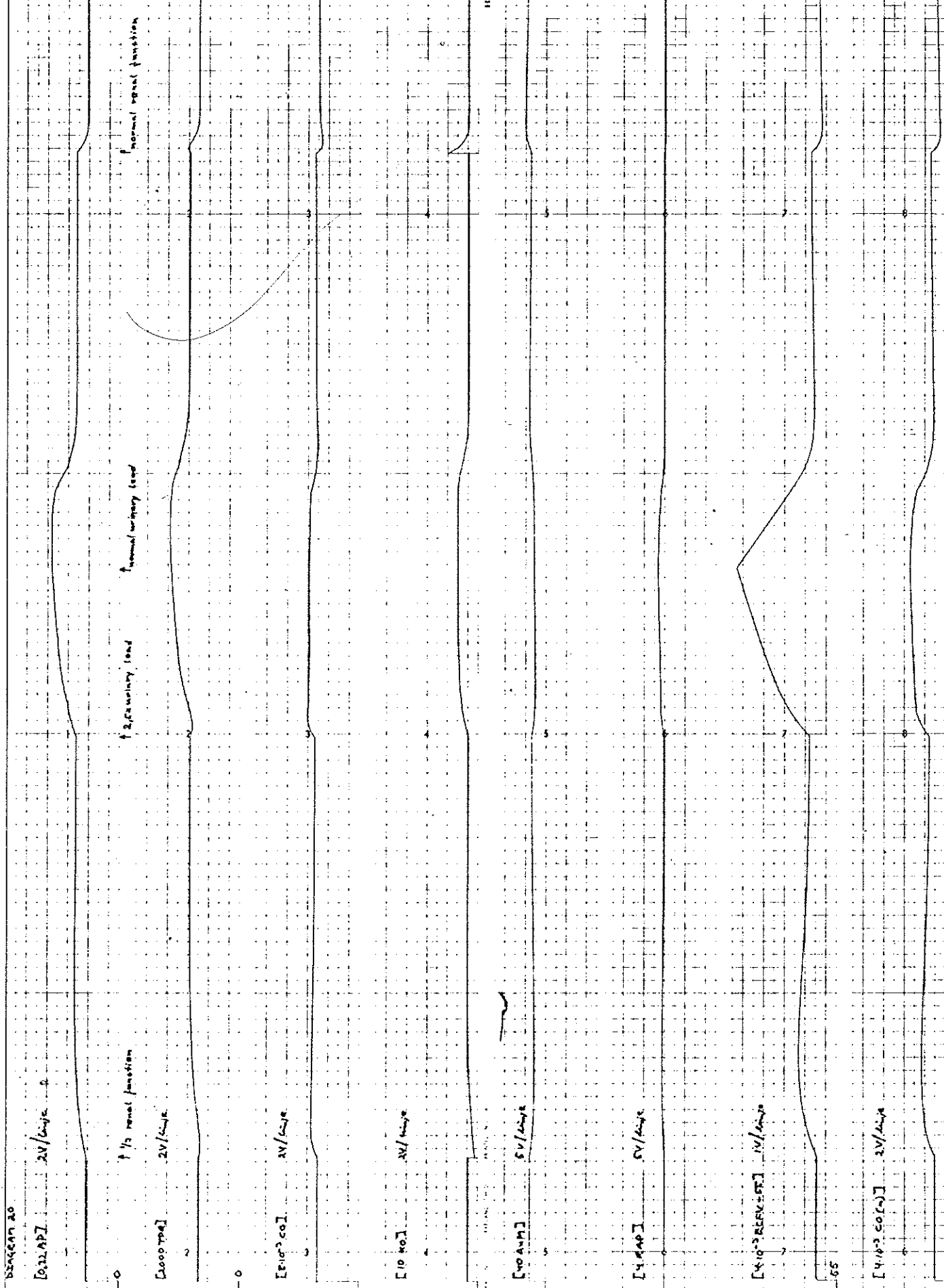




RVR = 2. RVR (normal).

( $\frac{1}{3}$  renal function) + (2,5 . urinary load).

System slänger mindre och reagerar också långsammare på störningar. ECFV ökar med ca 10 %.



Normal cardiac function

RVR = 2 . RVR (normal).  
( $\frac{1}{3}$  cardiac function)

ECFV är större. Systemet är mycket långsammare.

BRUSIT

DIAGRAM 21

[0.11 AP1] 2V/1min

↑  $\frac{1}{3}$  cardiac function

[0.000 TP-e] 2V/1min

[1e-3 CO] 2V/1min

[0.00] 2V/1min

[0.00 AP1] 5V/1min

[0.00] 5V/1min

[1e-3 ECFV = 55] 1V/1min

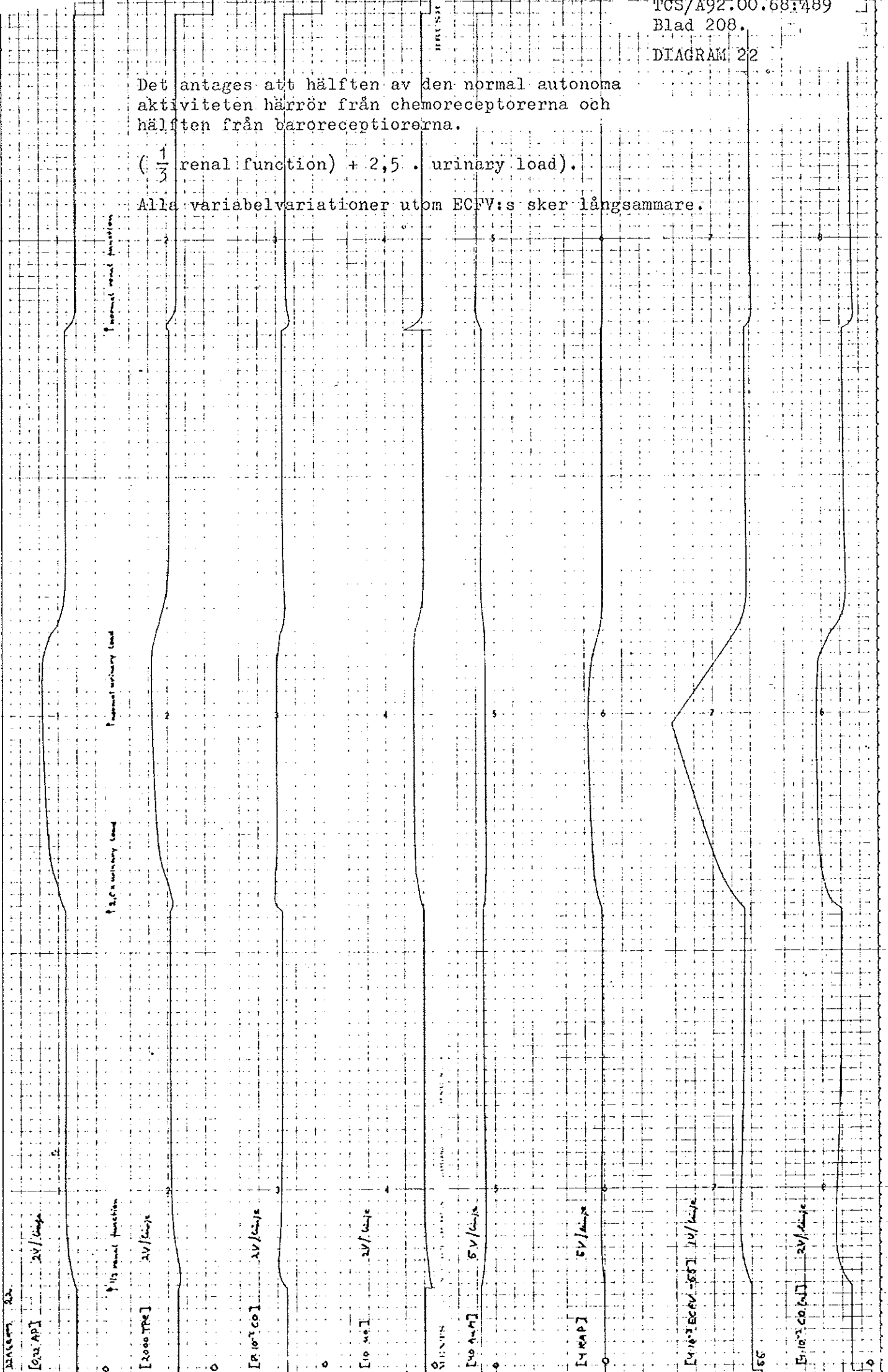
[1e-3 CO] 2V/1min

55

Det antages att hälften av den normal autonoma aktiviteten härrör från chemoreceptorerna och hälften från baroreceptorerna.

( $\frac{1}{3}$  renal function) + 2,5 . urinary load).

Alla variabelvariationer utom ECFV:s sker långsammare.



Samma antagande beträffande chemo och baroreceptorer som i (22).

( $\frac{1}{3}$  cardiac function)

Systemet mycket långsammare.

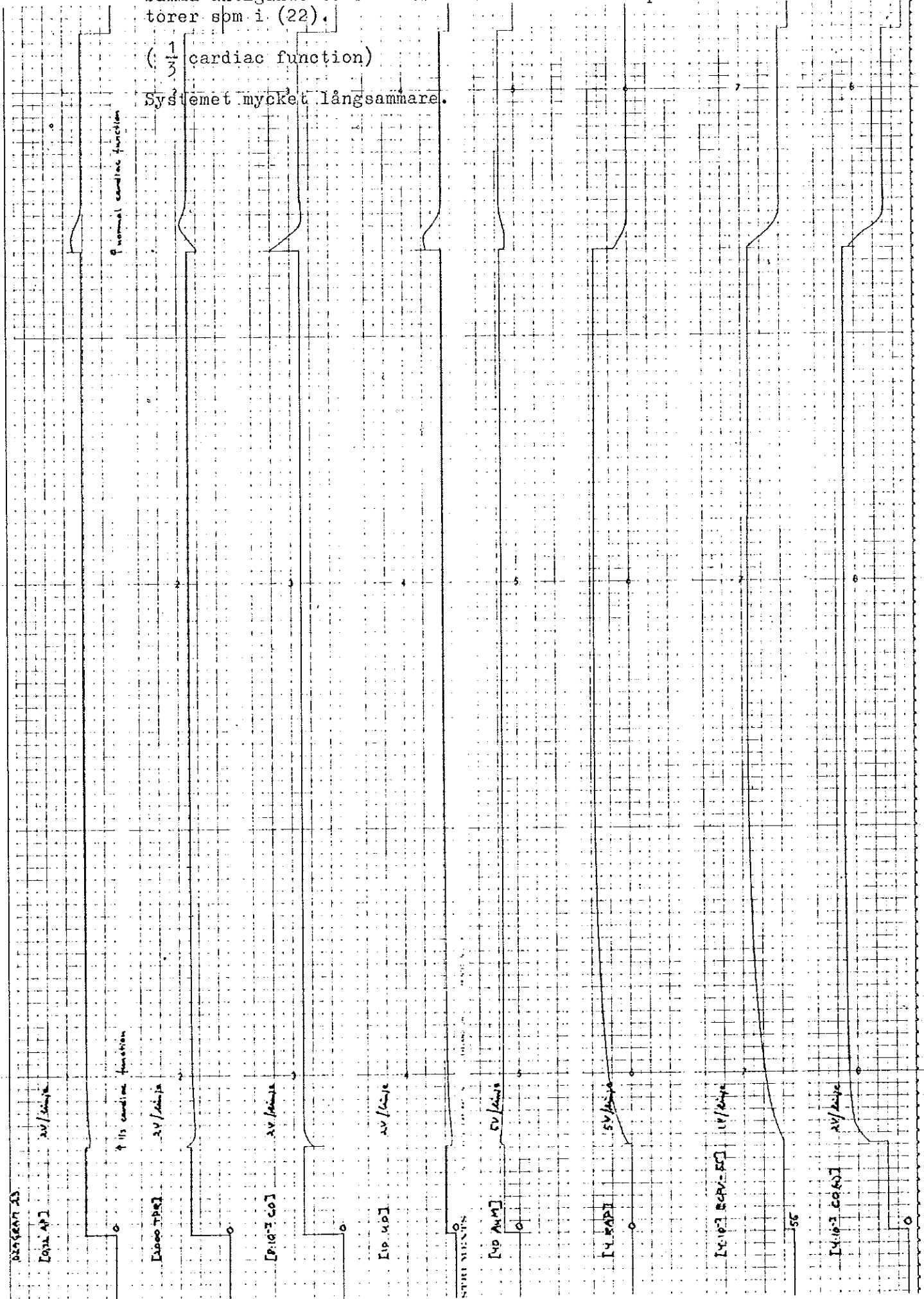
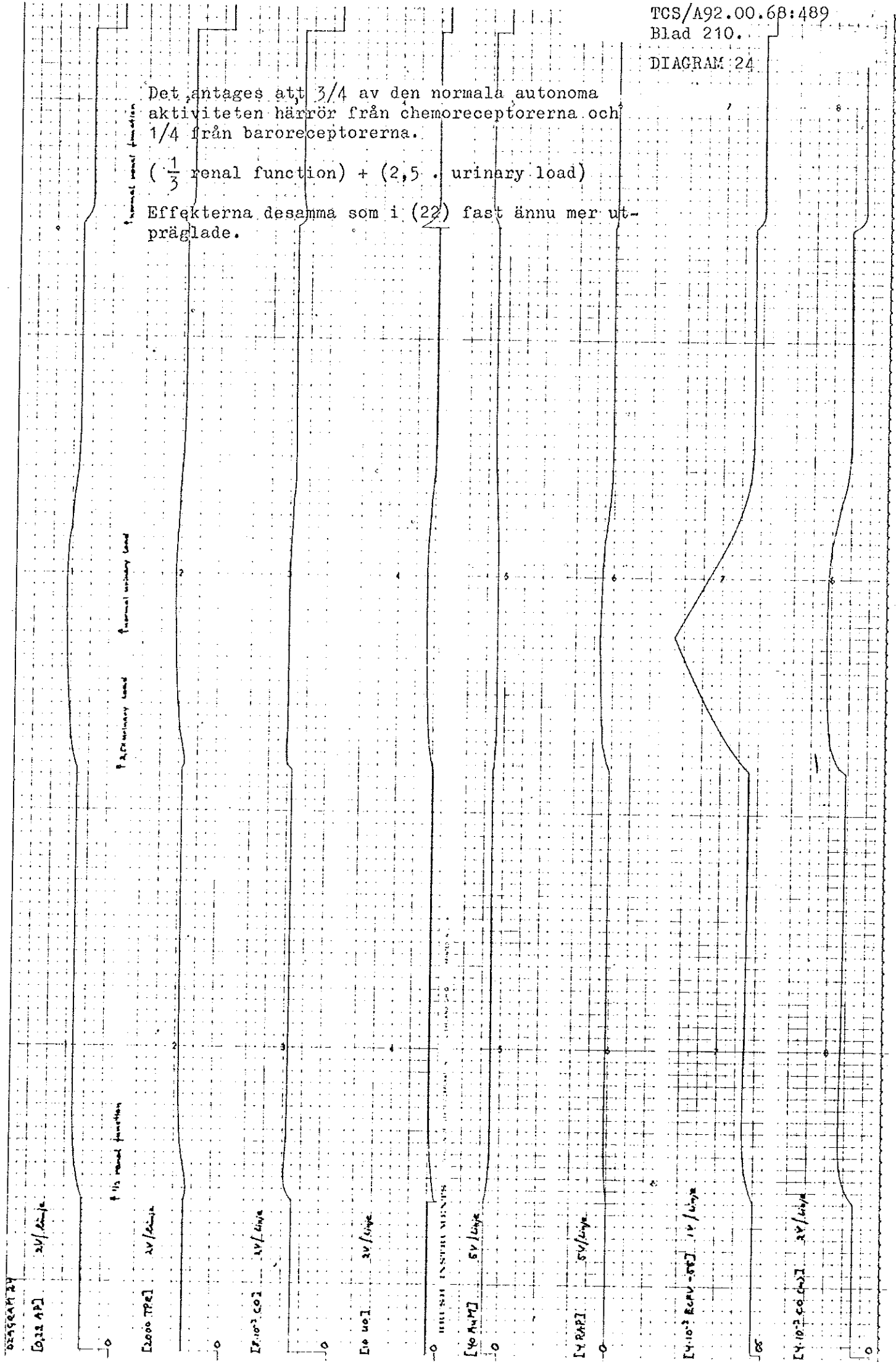


DIAGRAM 24

Det antages att  $\frac{3}{4}$  av den normala autonoma aktiviteten härrör från chemoreceptorerna och  $\frac{1}{4}$  från baroreceptorerna.

( $\frac{1}{3}$  renal function) + (2,5 · urinary load)

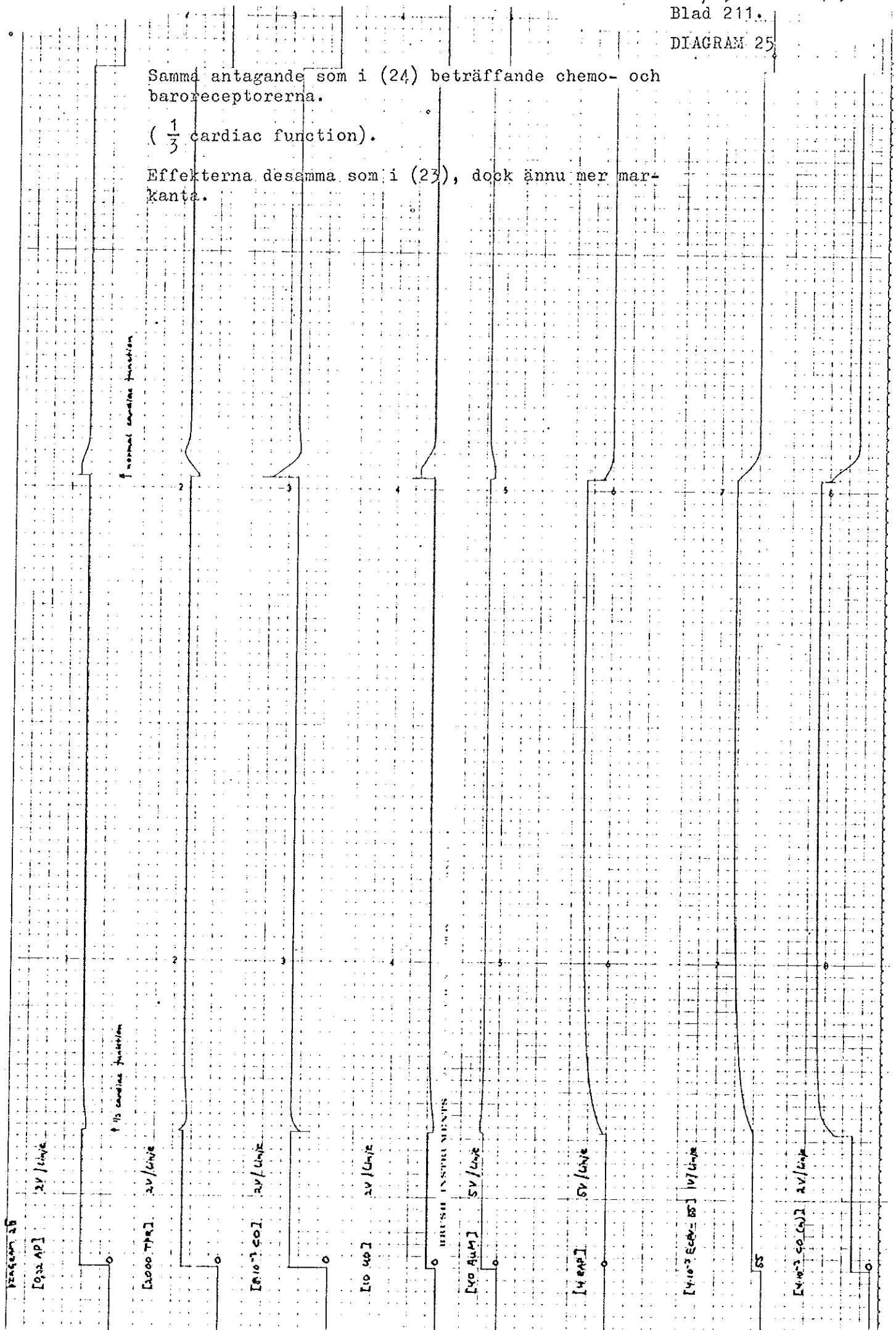
Effekterna desamma som i (22) fast ännu mer utpräglade.



Samma antagande som i (24) beträffande chemo- och baroreceptorerna.

( $\frac{1}{3}$  cardiac function).

Effekterna desamma som i (23), dock ännu mer markanta.



VRes = 2 . VRes (normal)

(  $\frac{1}{3}$  renal function) + (2,5 . urinary load).

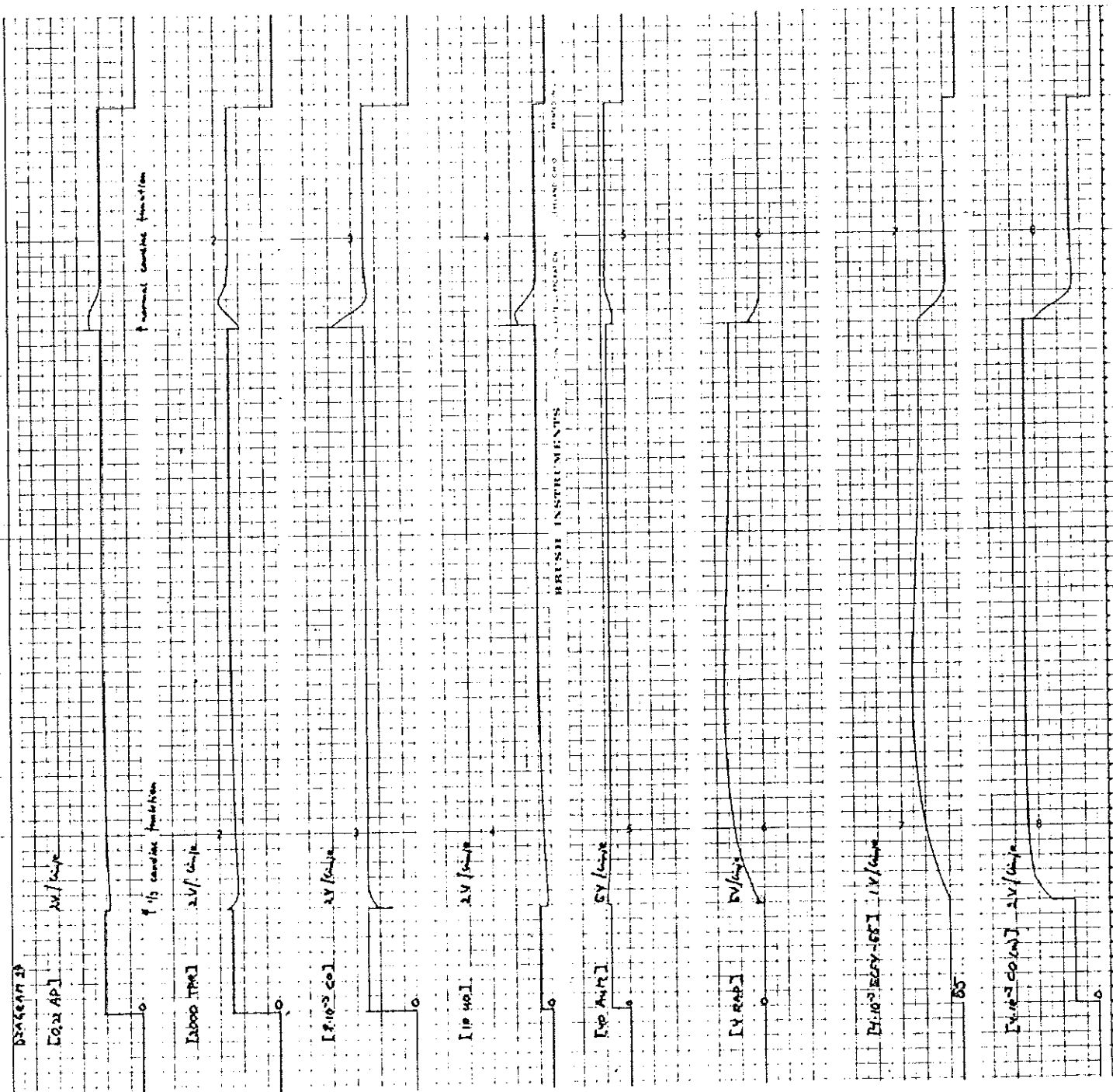
ECFV ökar snabbare, övriga variabler långsammare.



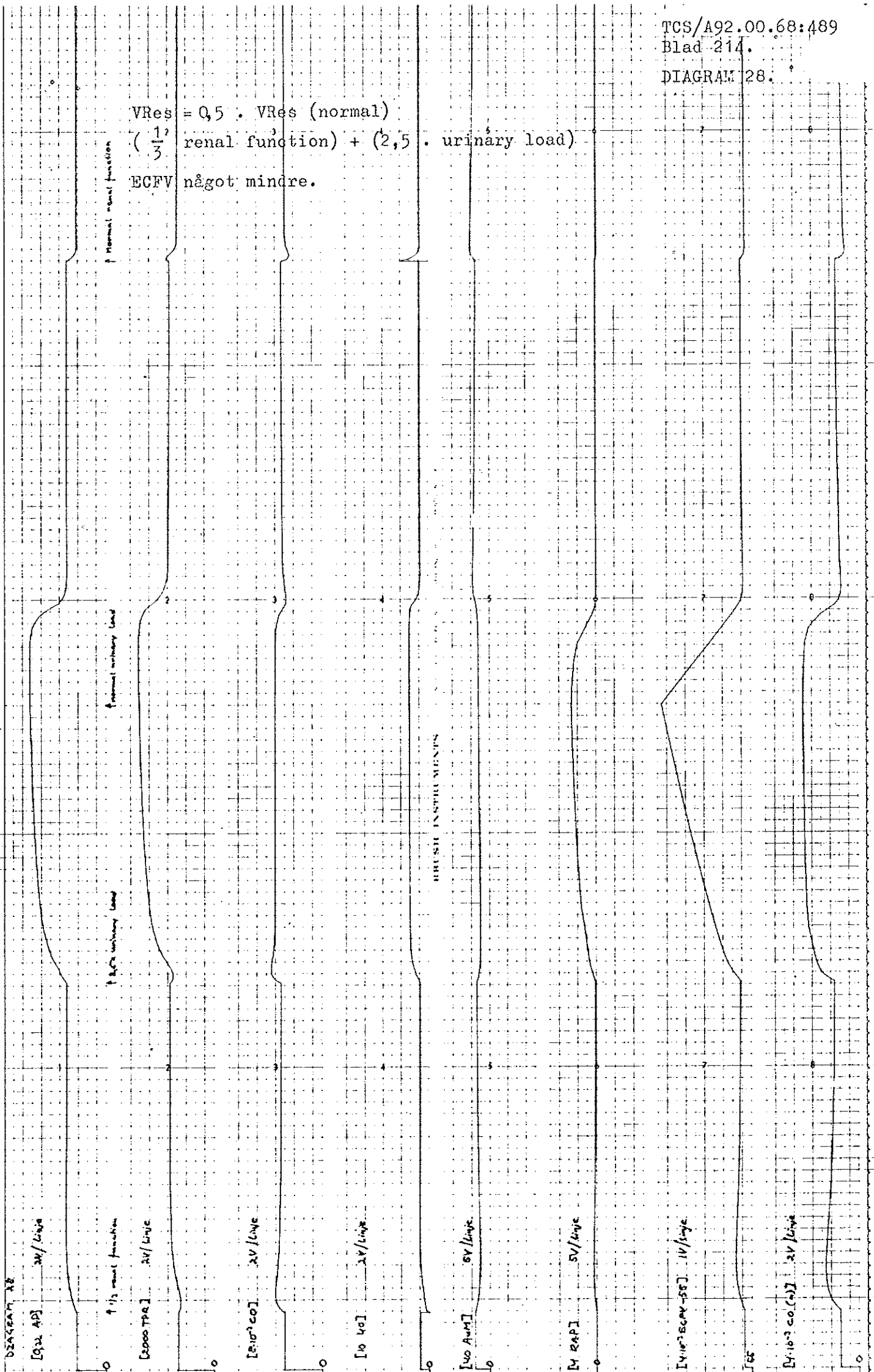
VRes = 2 . VRes (normal)

( $\frac{1}{3}$  cardiac function)

Ingen större skillnad.







VRes = 0,5 . VRes (normal)

( $\frac{1}{3}$  cardiac function)

ECFV mindre. Systemet något långsammare.

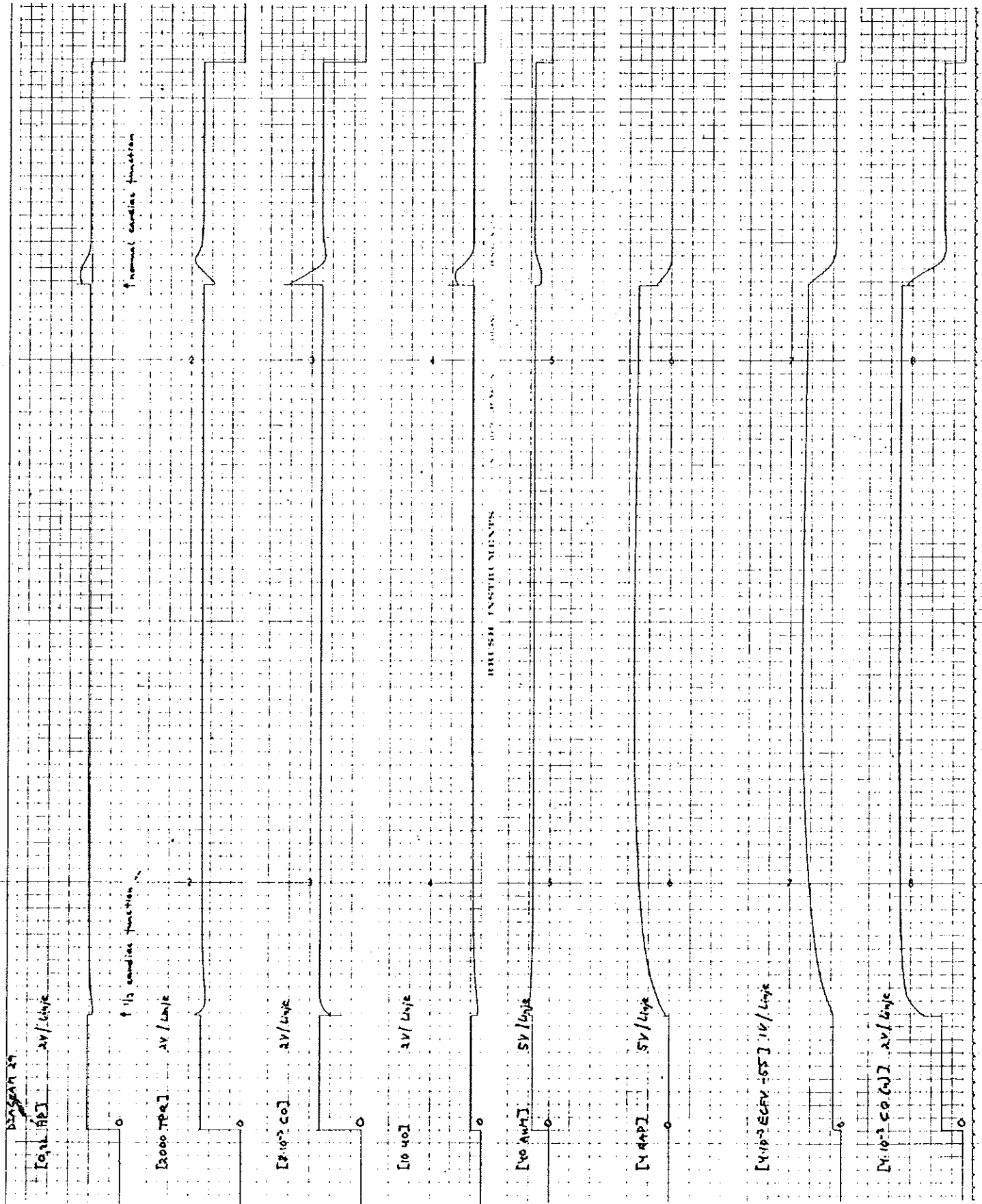
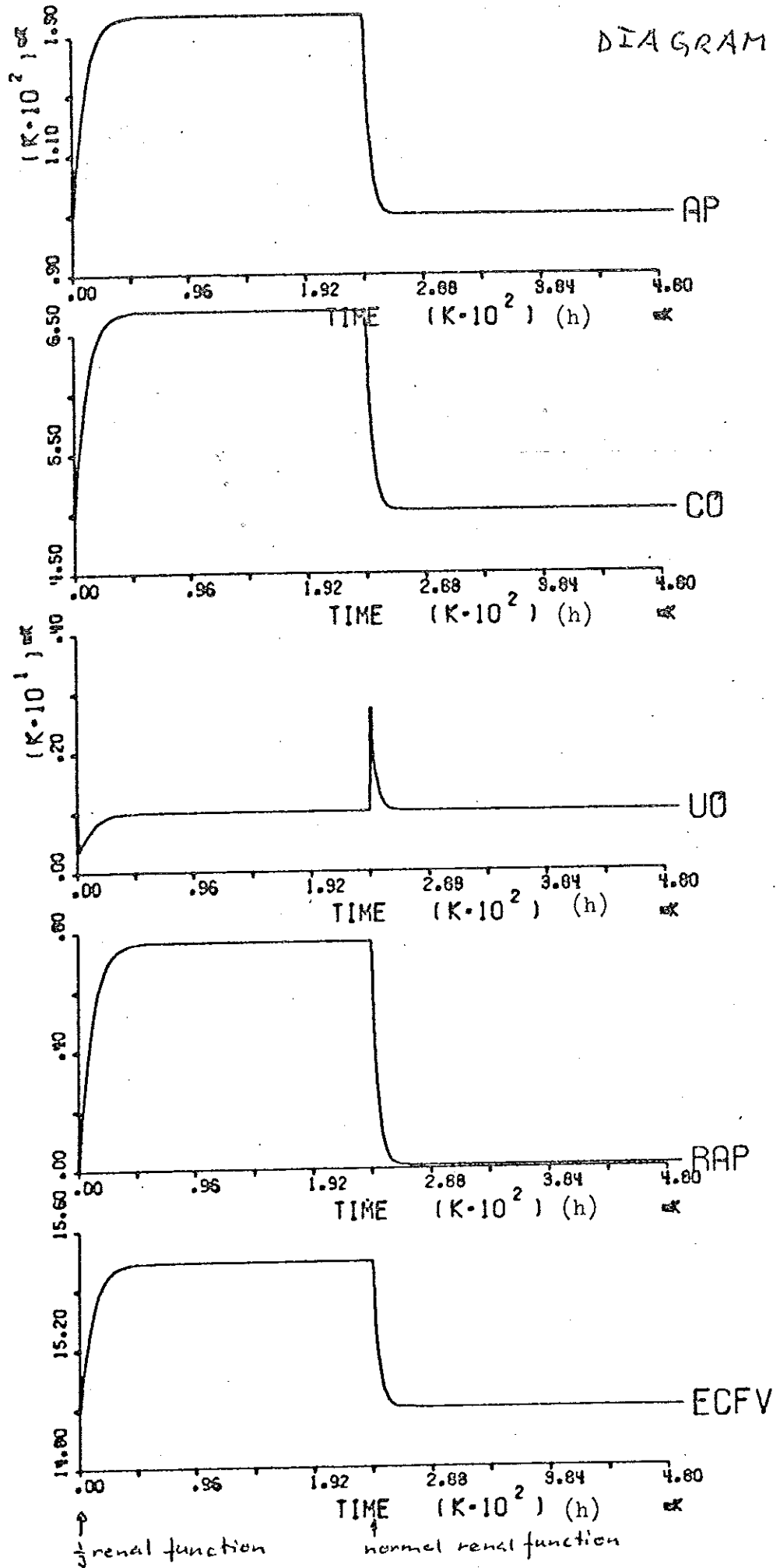


DIAGRAM 30.1 c

CASE

1



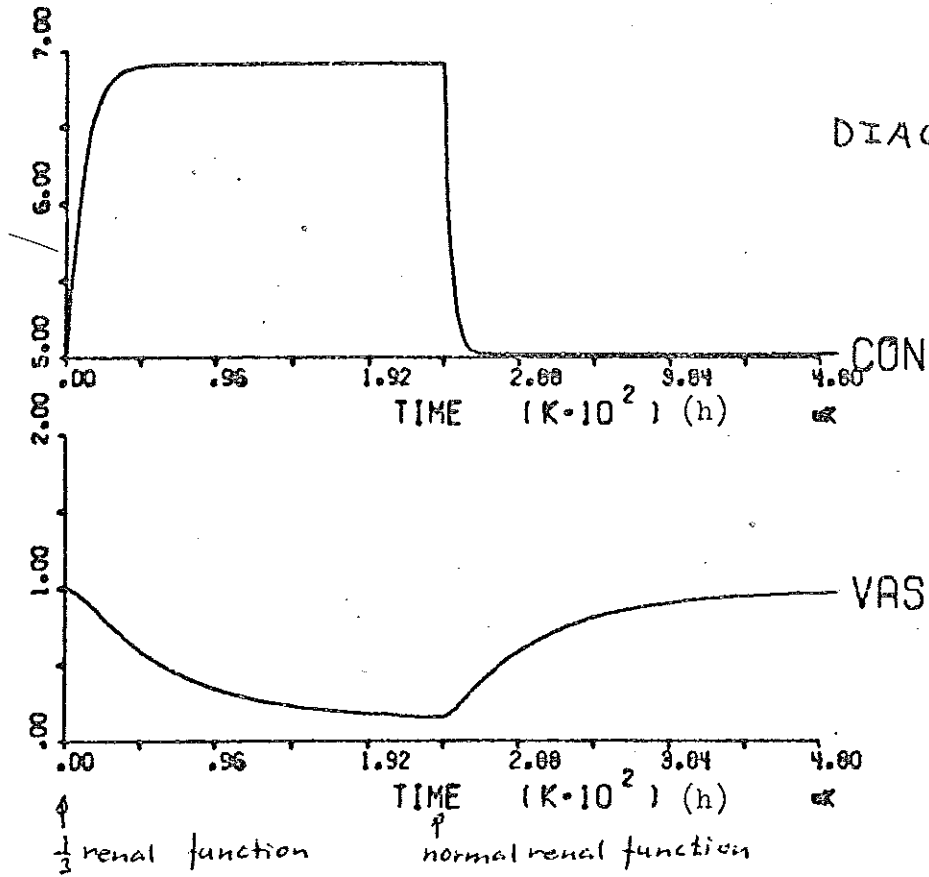
↑ renal function

↑ normal renal function

CASE

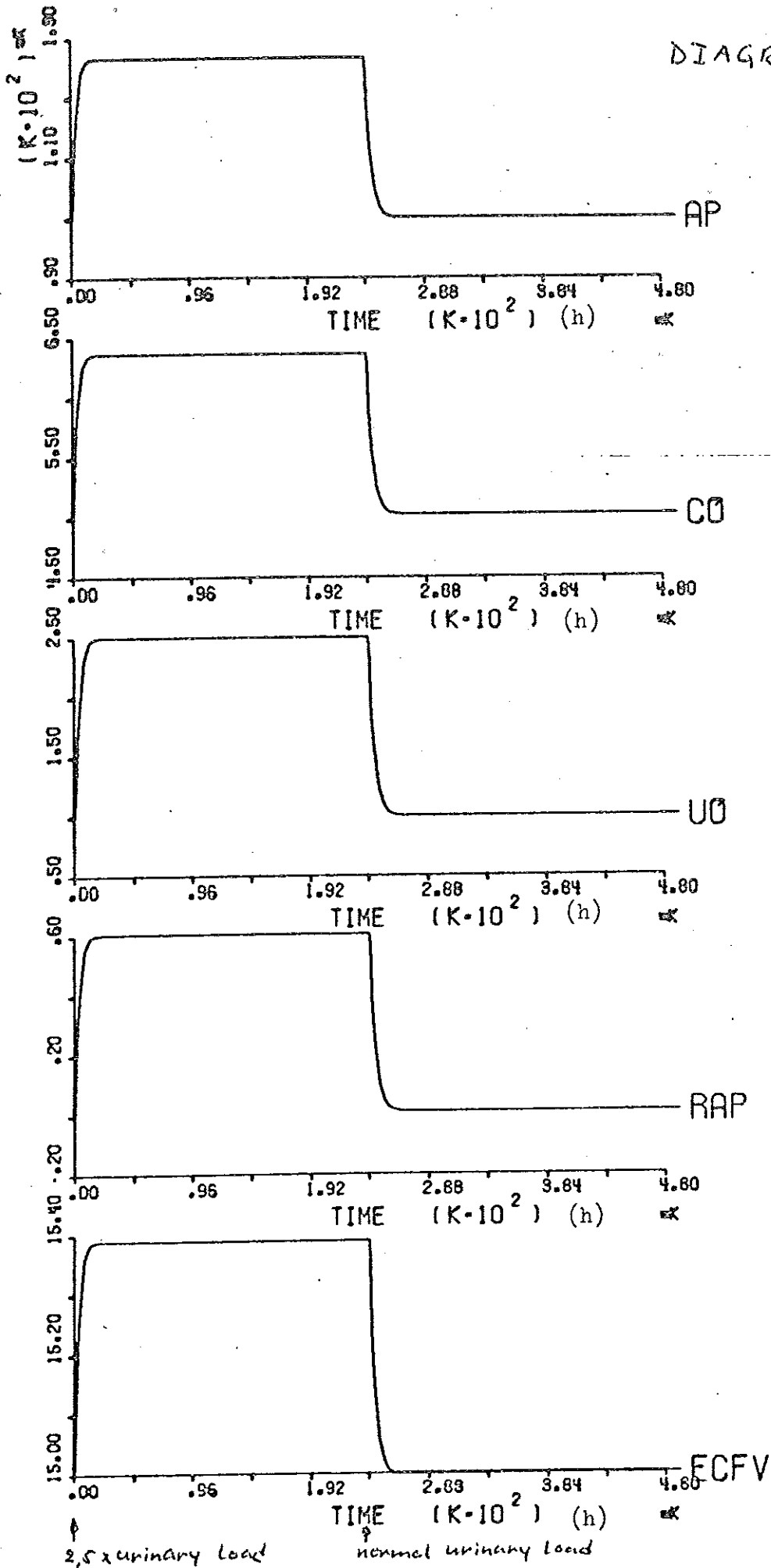
1

DIAGRAM 30.16



CASE  
2

DIAGRAM 30.2a



CASE  
2

DIAGRAM 30.2 b

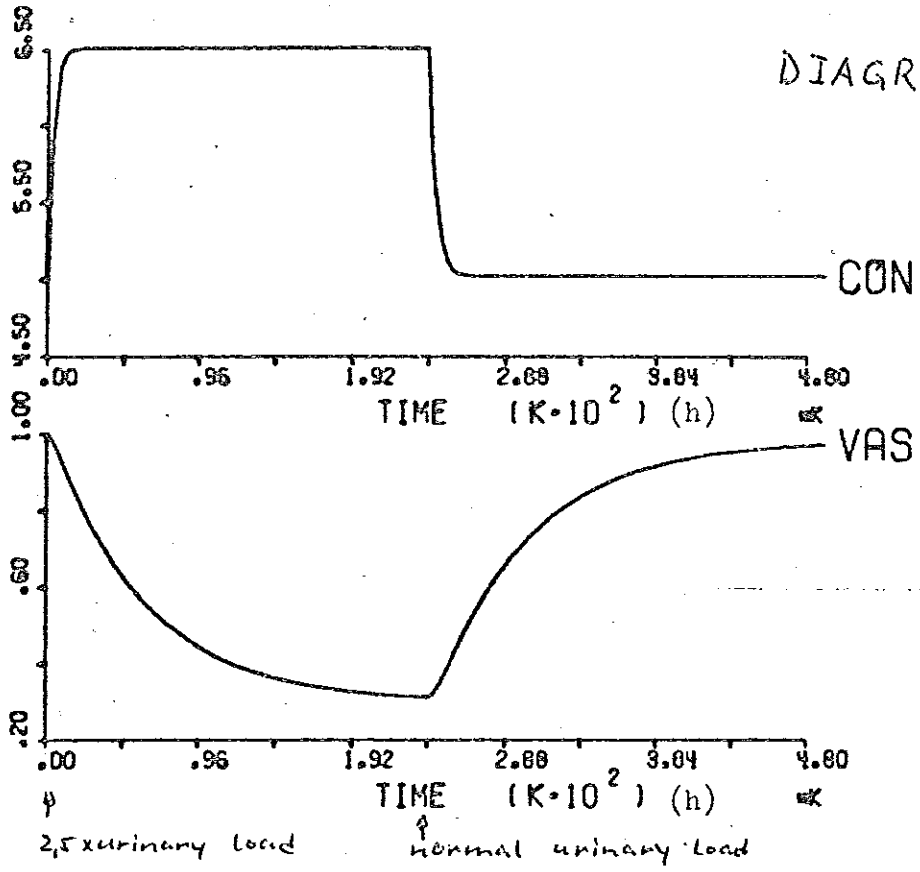
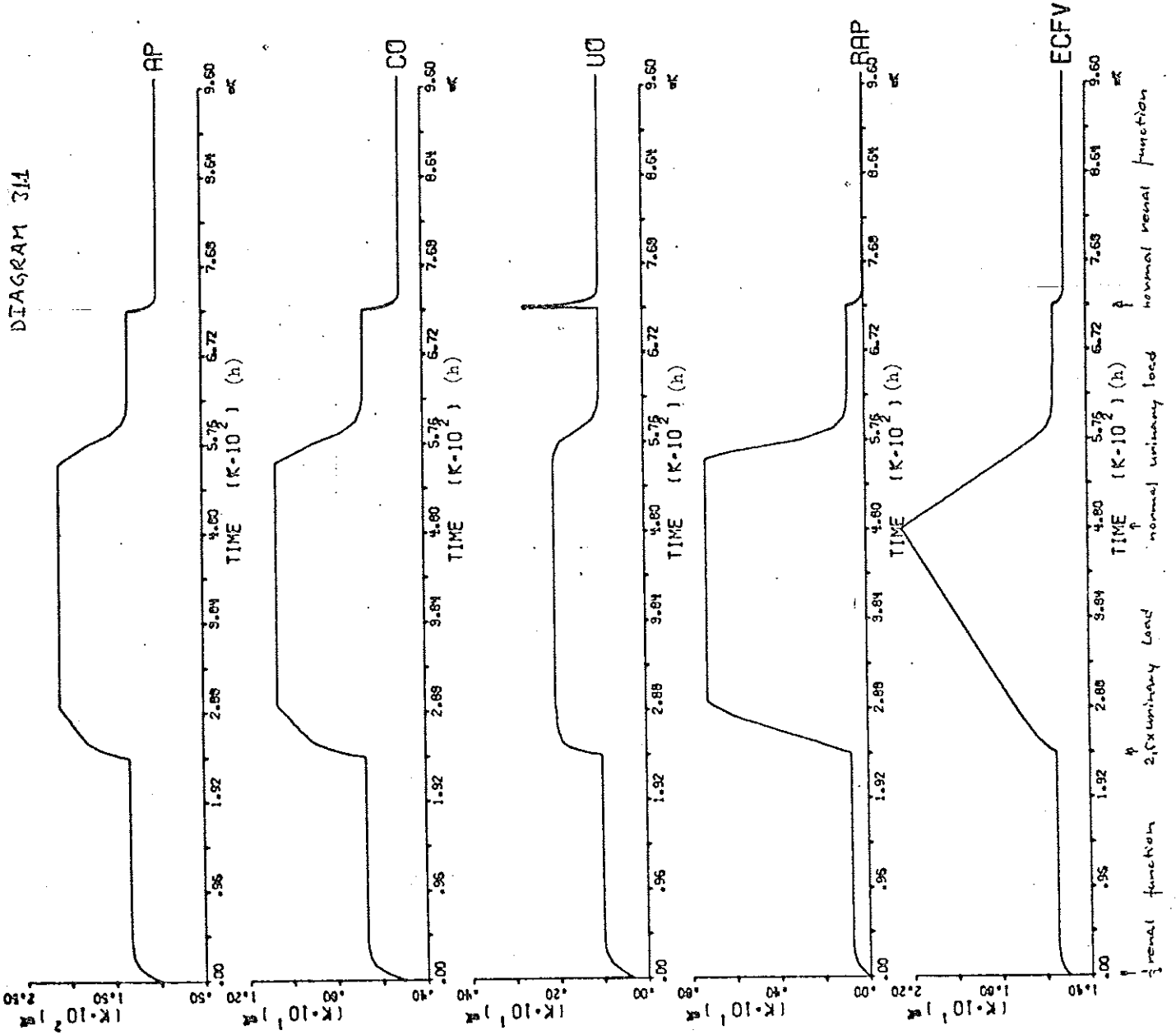
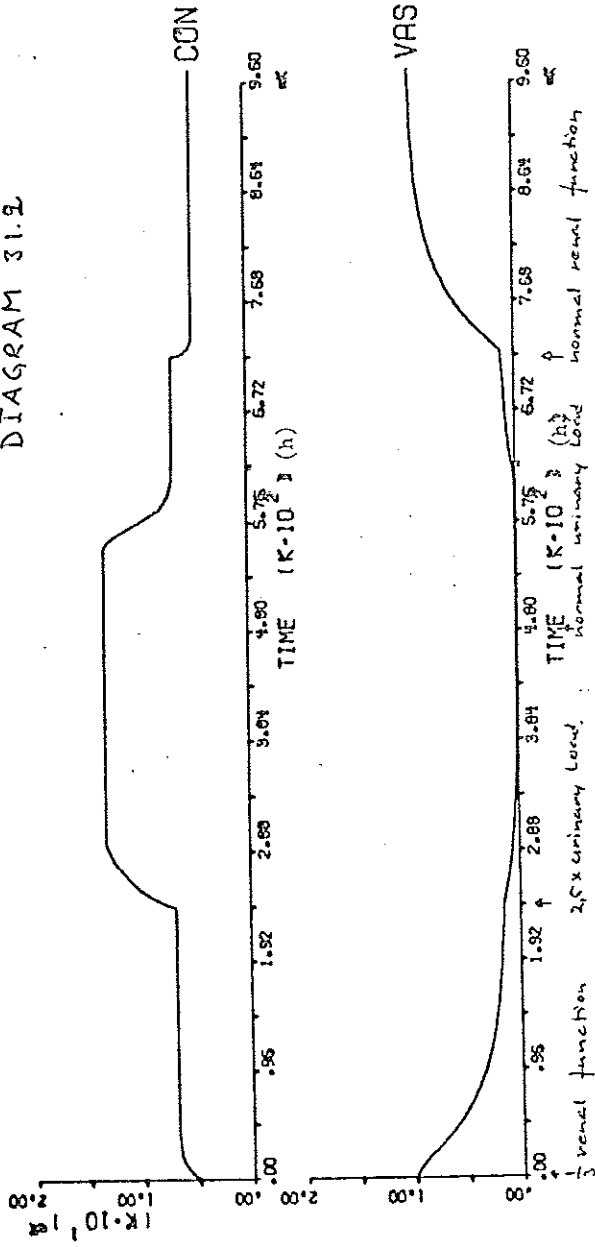


DIAGRAM 311



CASE  
3

DIAGRAM 31.2

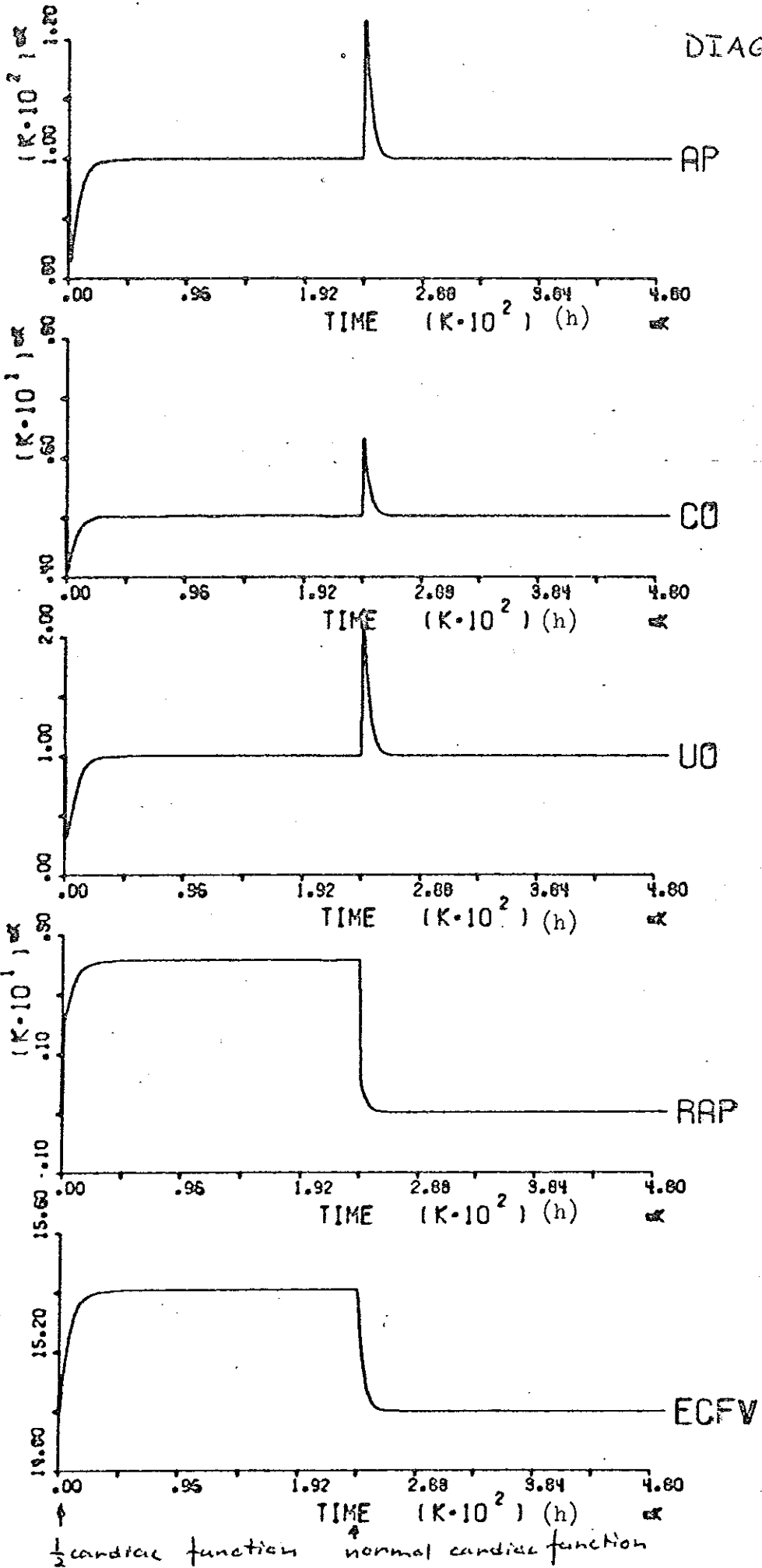


CASE  
3



CASE  
4

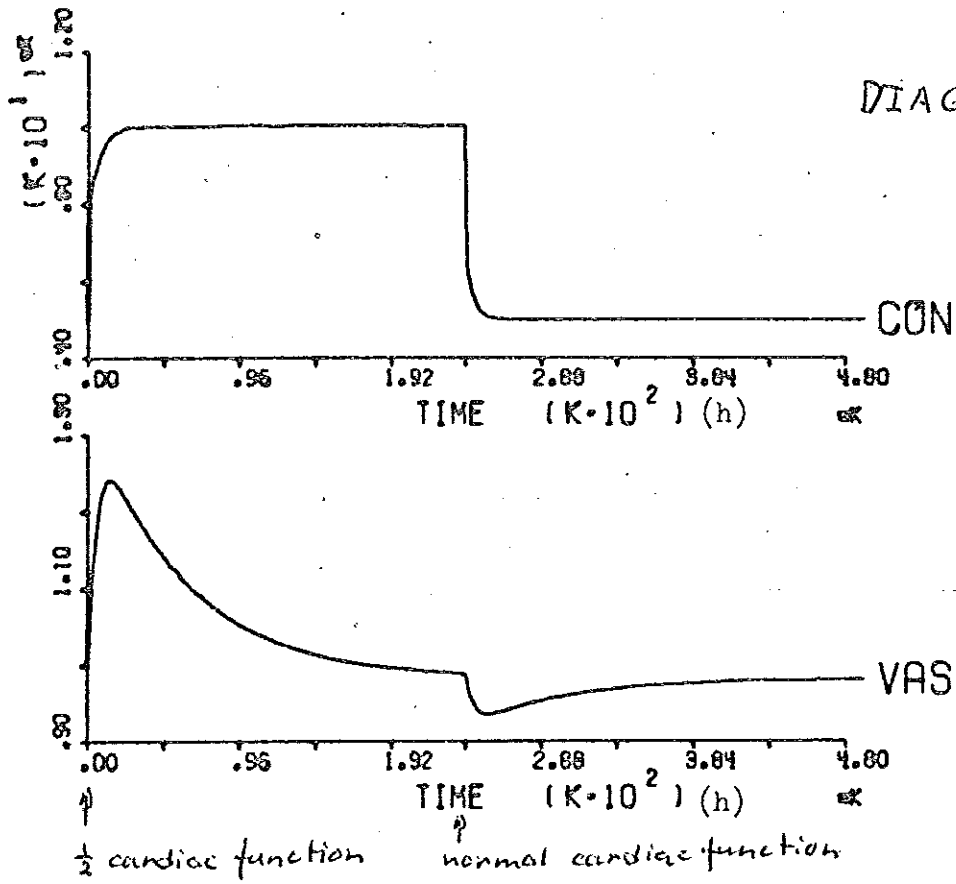
DIAGRAM 32.1 a



1/2 cardiac function      normal cardiac function

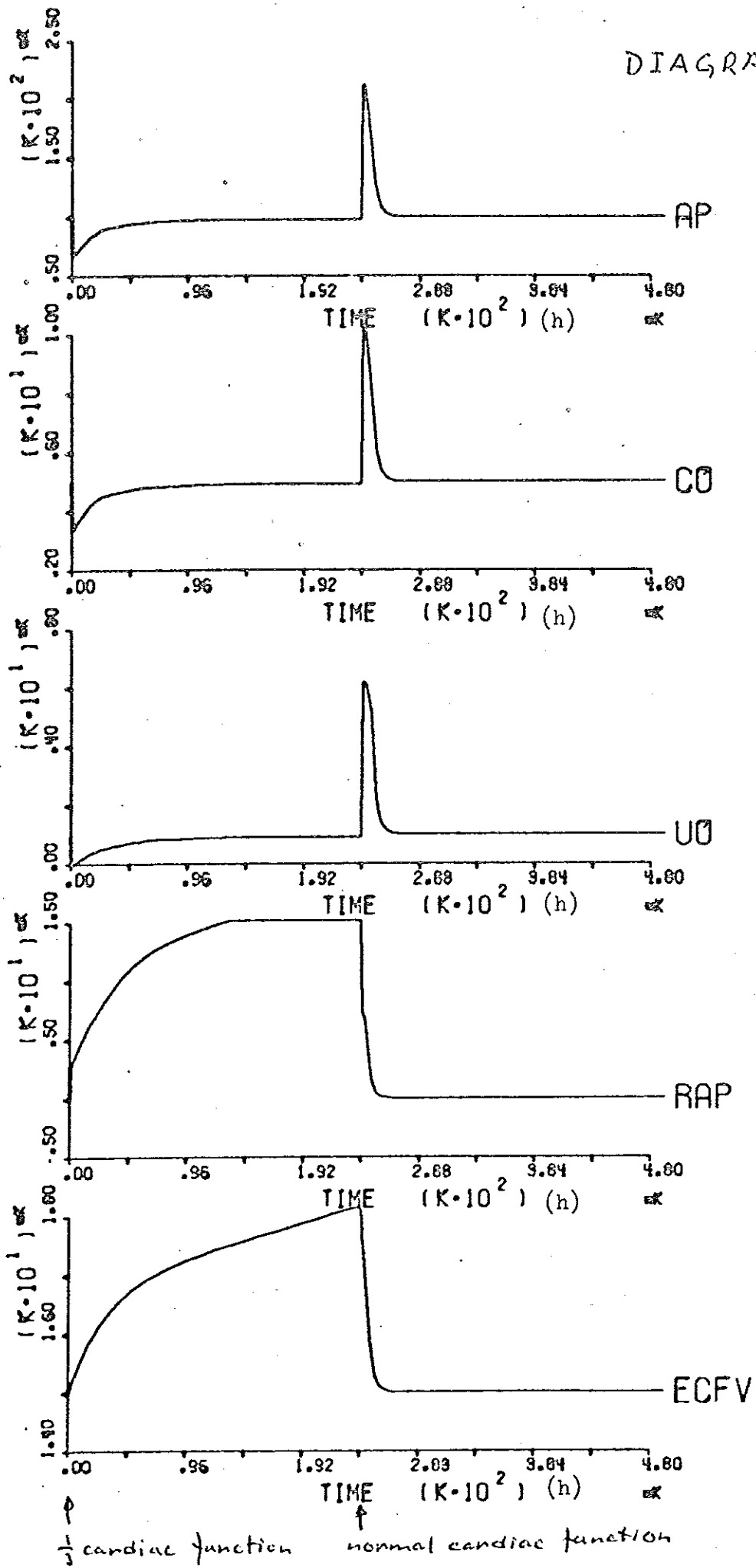
CASE  
4

DIAGRAM 32.1 b



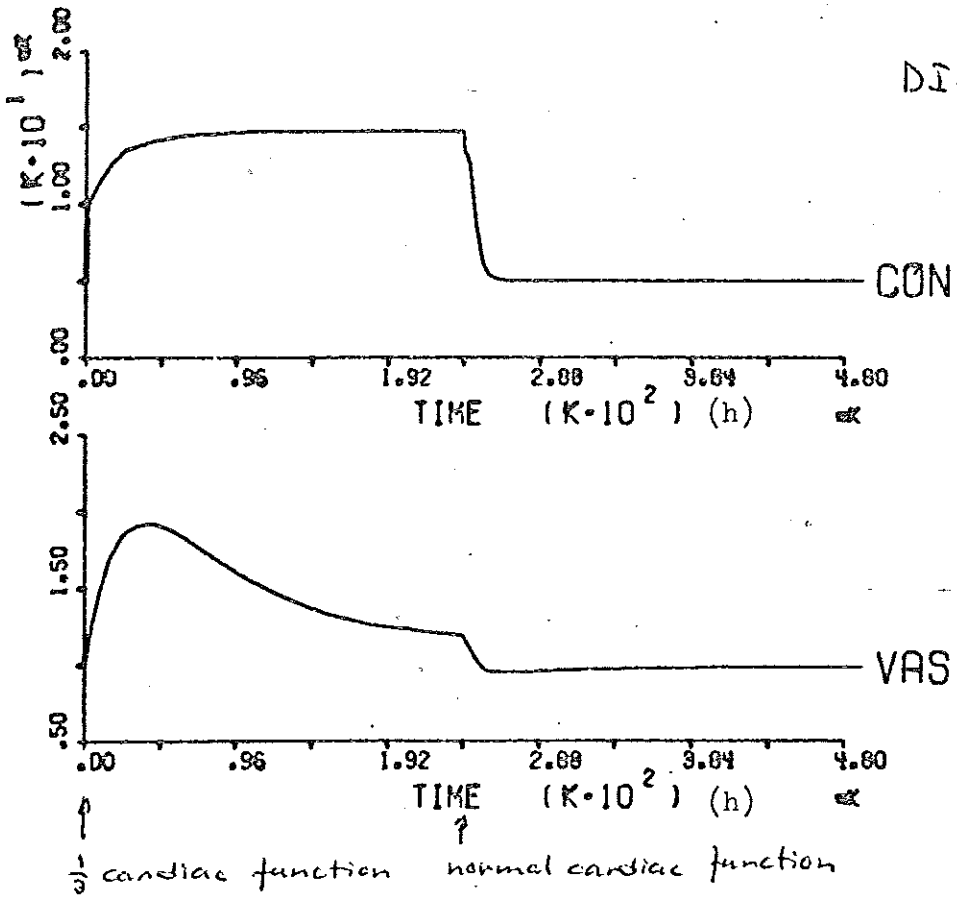
CASE  
5

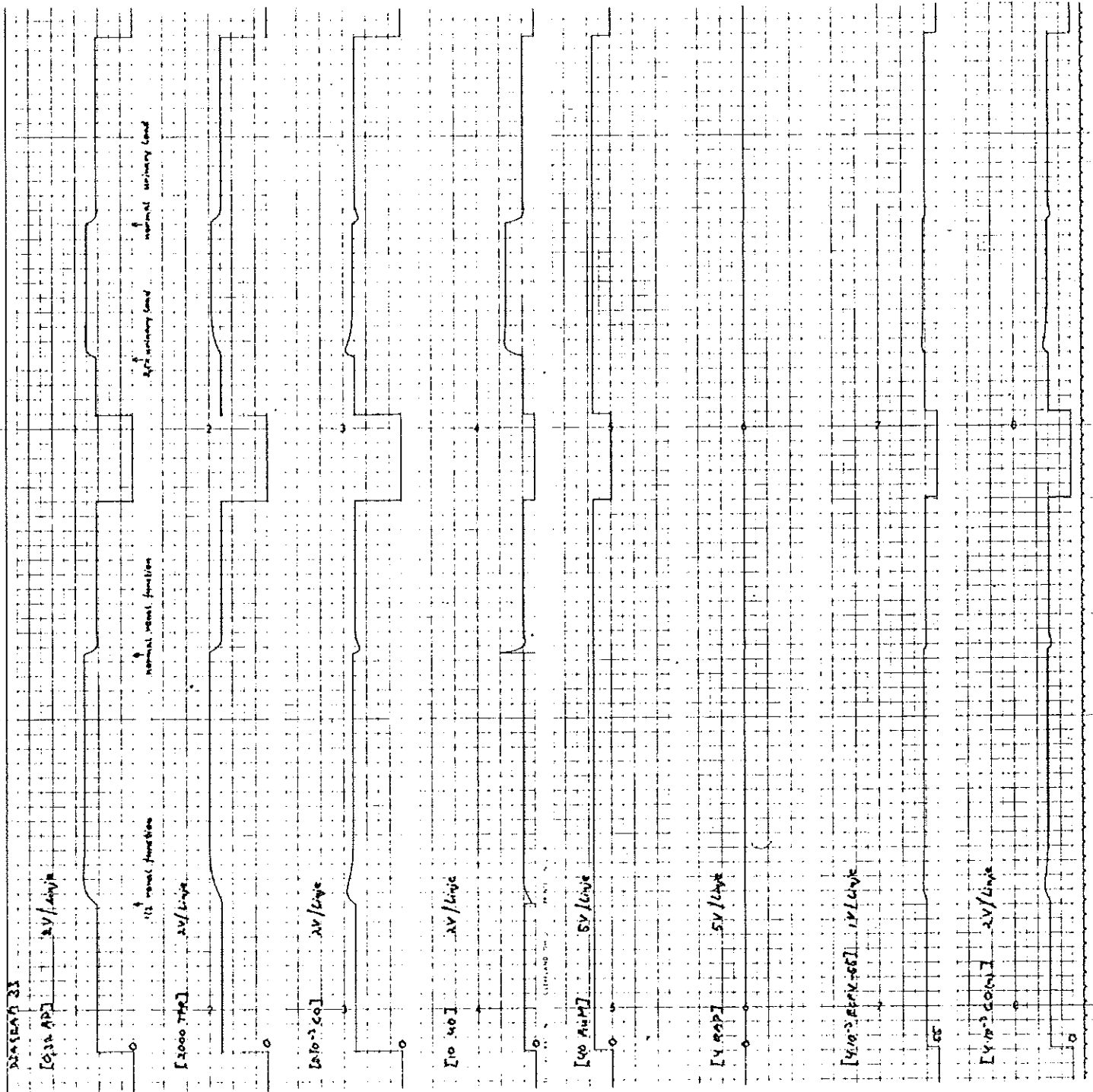
DIAGRAM 32.20



CASE  
5

DIAGRAM 32.2 b





AuM = konst.

(  $\frac{1}{3}$  renal function) + (2,5 . urinary load)

ECFV ökar långsammare vid andra störningen.

F.ö. är systemet snabbare med riktiga slutvärden.

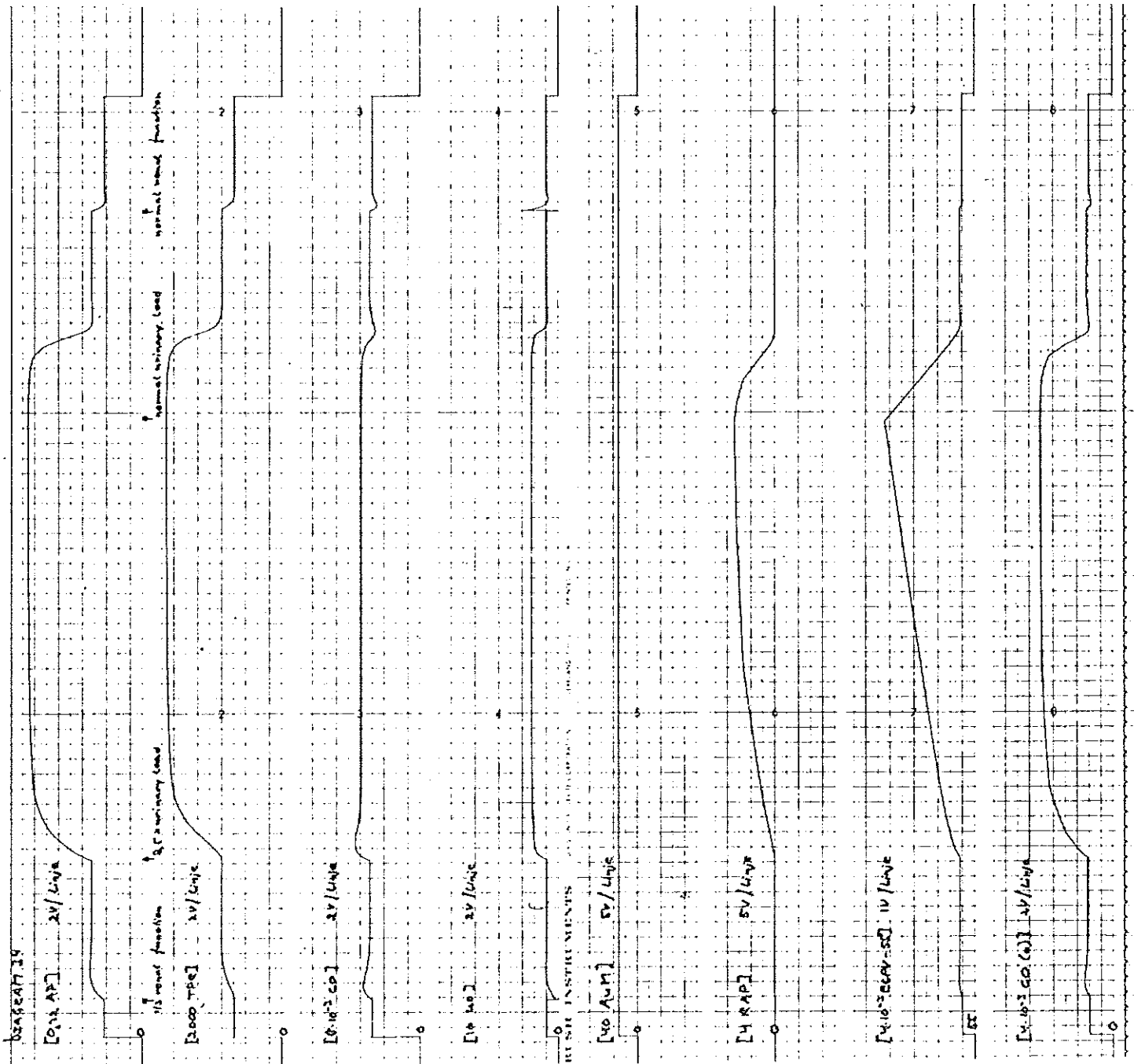
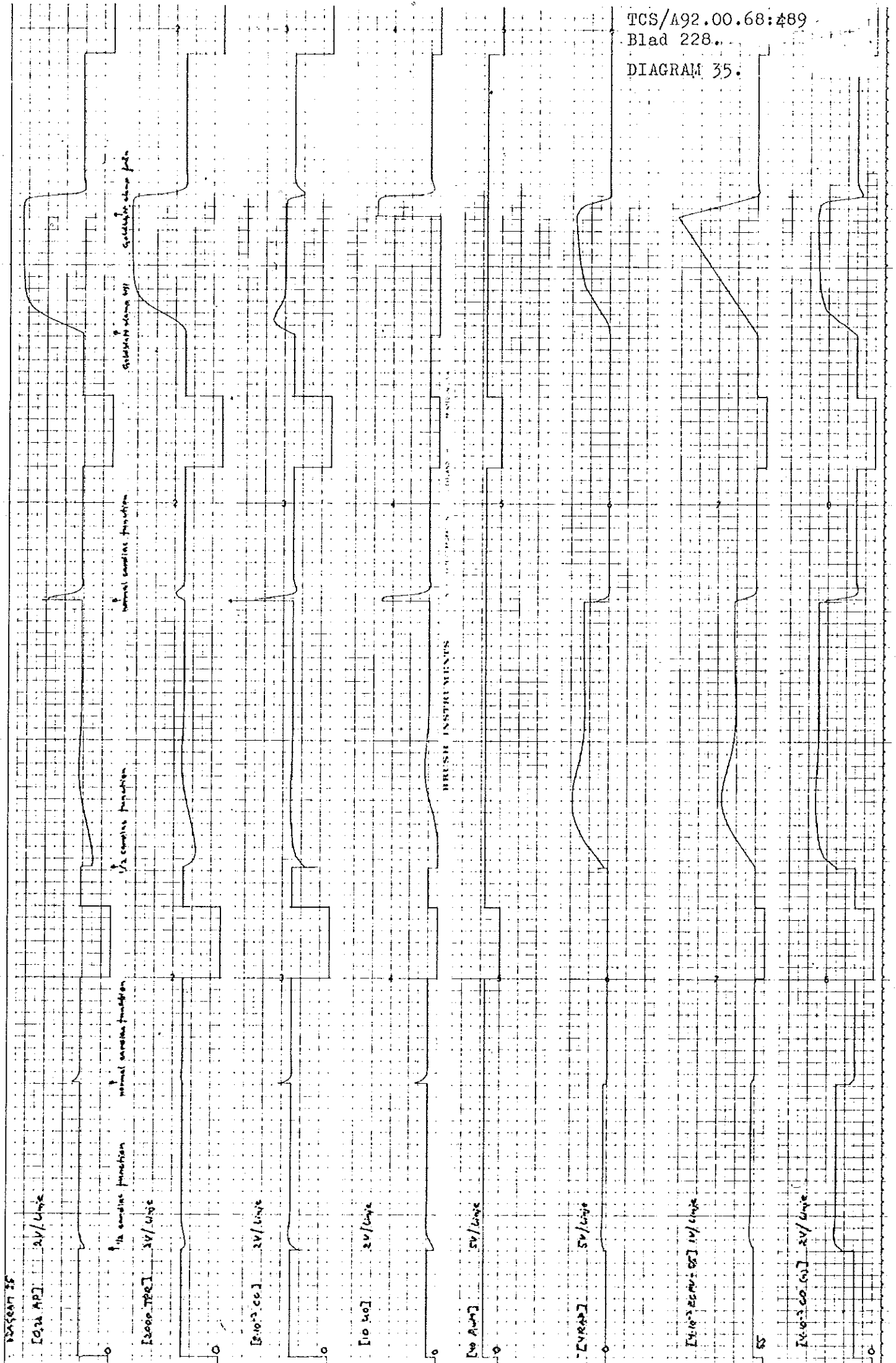
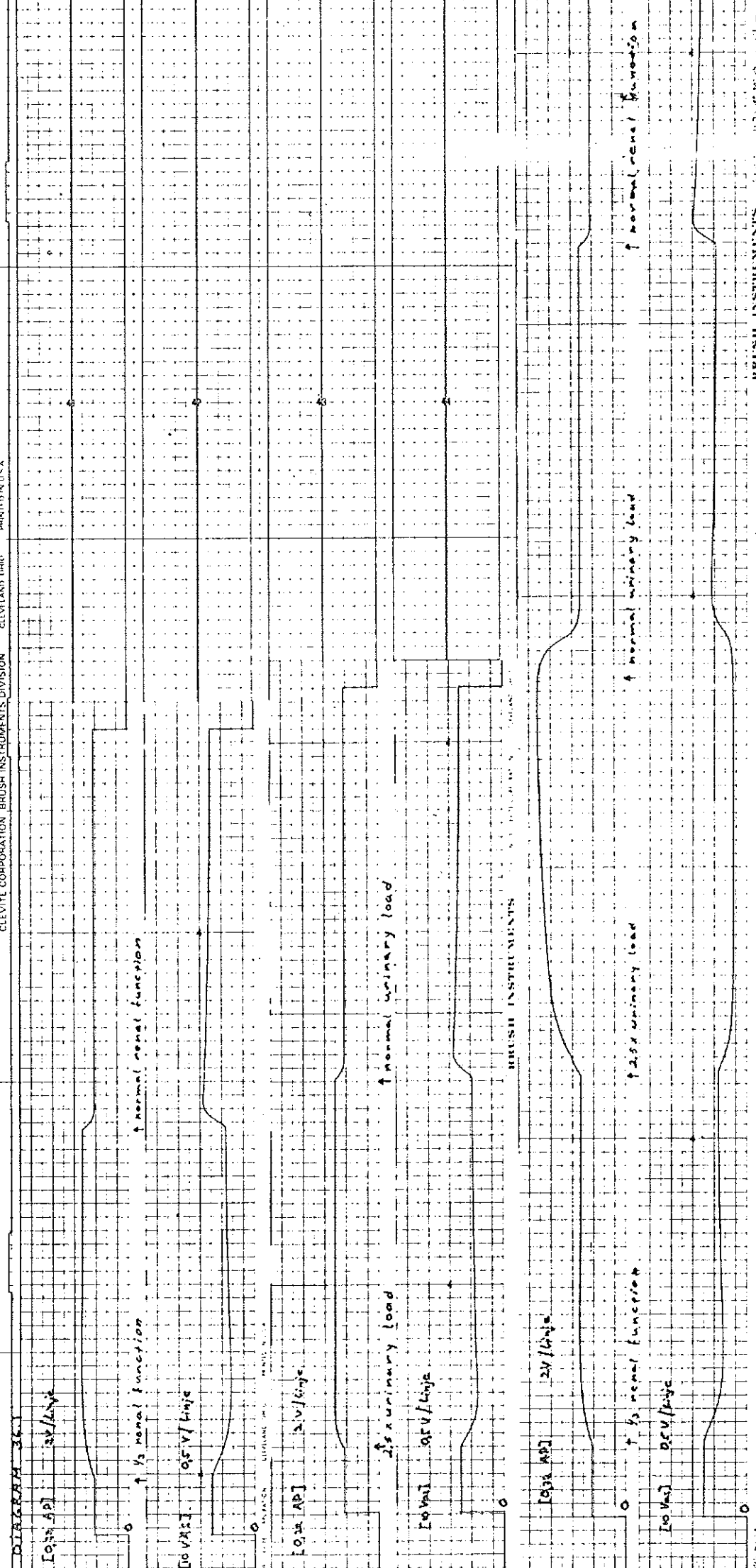


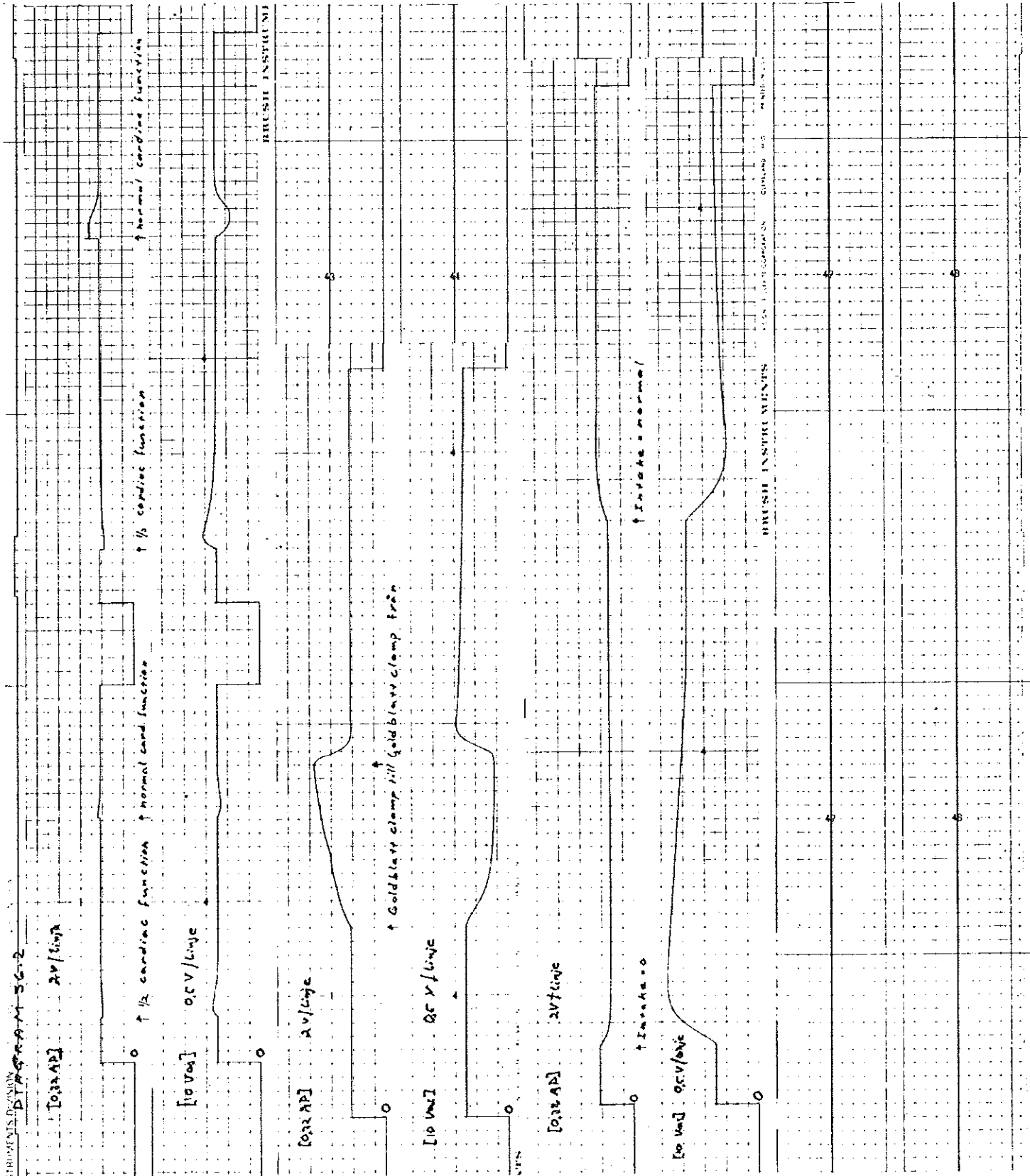
DIAGRAM 35.



CLEVELAND OHIO BRUSH INSTRUMENTS DIVISION BRUSH INSTRUMENTS  
MINNEAPOLIS MINN.



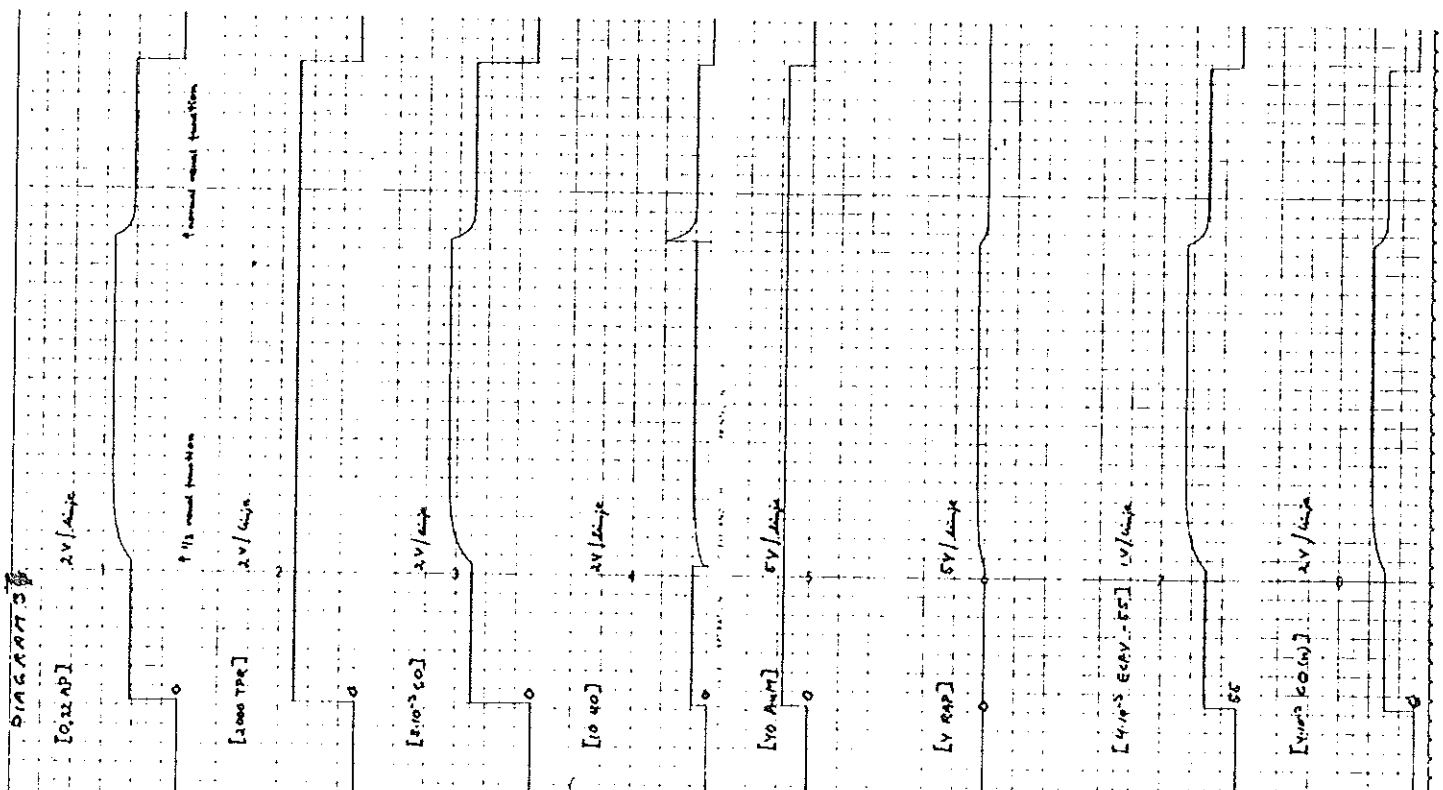




Modellen förenklad; funktionsgeneratorerna har ersatts av lineariseringar kring normalvärdena.  
(AR(b) = konst., AuM = konst.)

( $\frac{1}{3}$  real function)

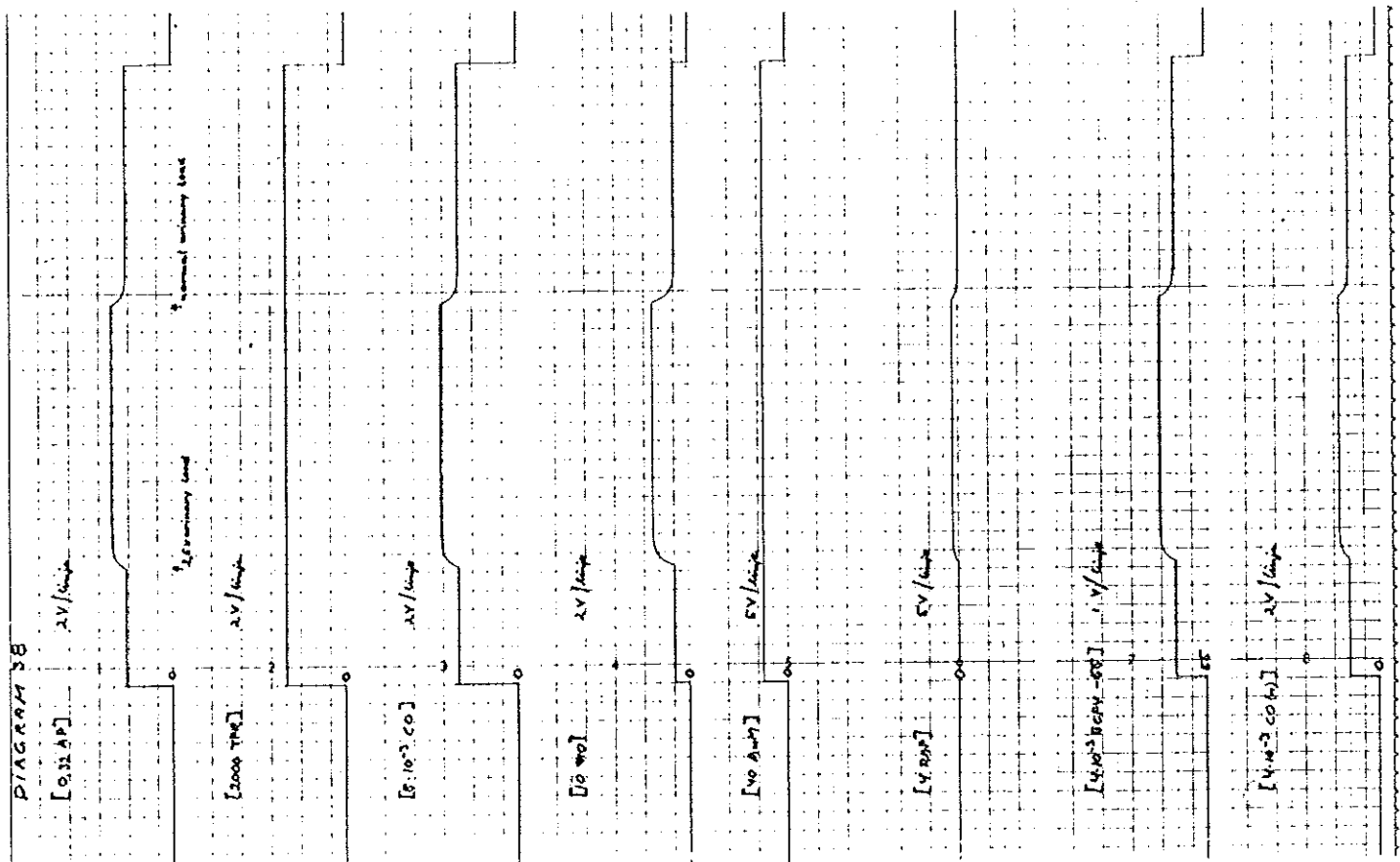
Vissa variabler som efter en störning återvänt mot normalvärdet tidigare reagerar nu ej på samma sätt.



Modell enl. (37).

(2,5 . urinary load).

Kommentar enl (37).

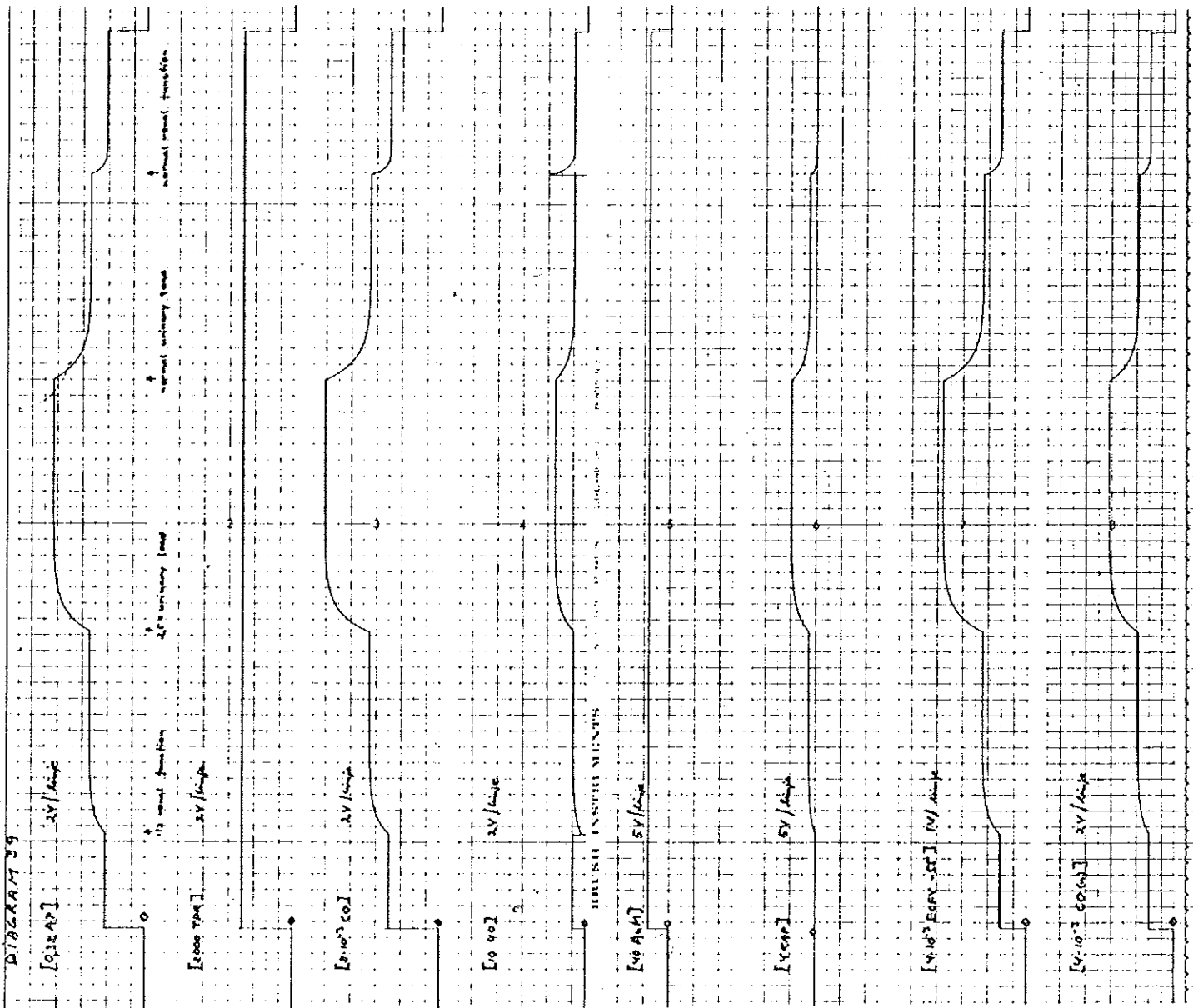


Modell enl (37)

( $\frac{1}{3}$  renal function) + (2,5 . urinary load)

Kommentar enl (37)

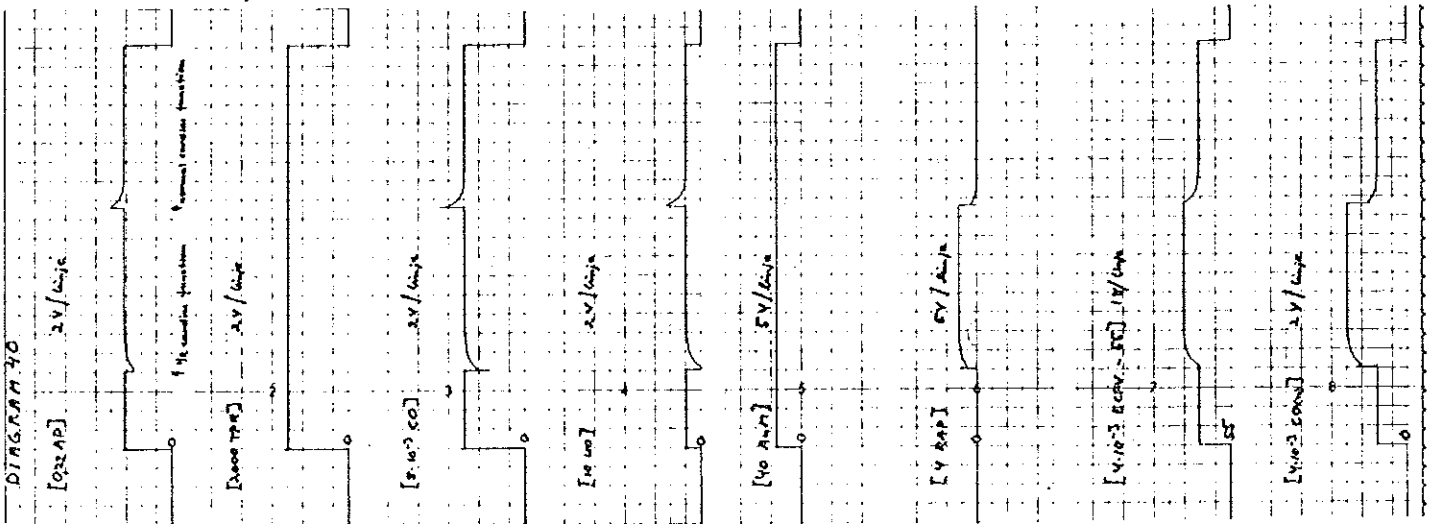
Efter andra störningen uppnår nu variablerna steady-state-värdena i motsats till vad som var fallet i diagram 3.



Modell enl. (37)

(  $\frac{1}{2}$  cardiac function)

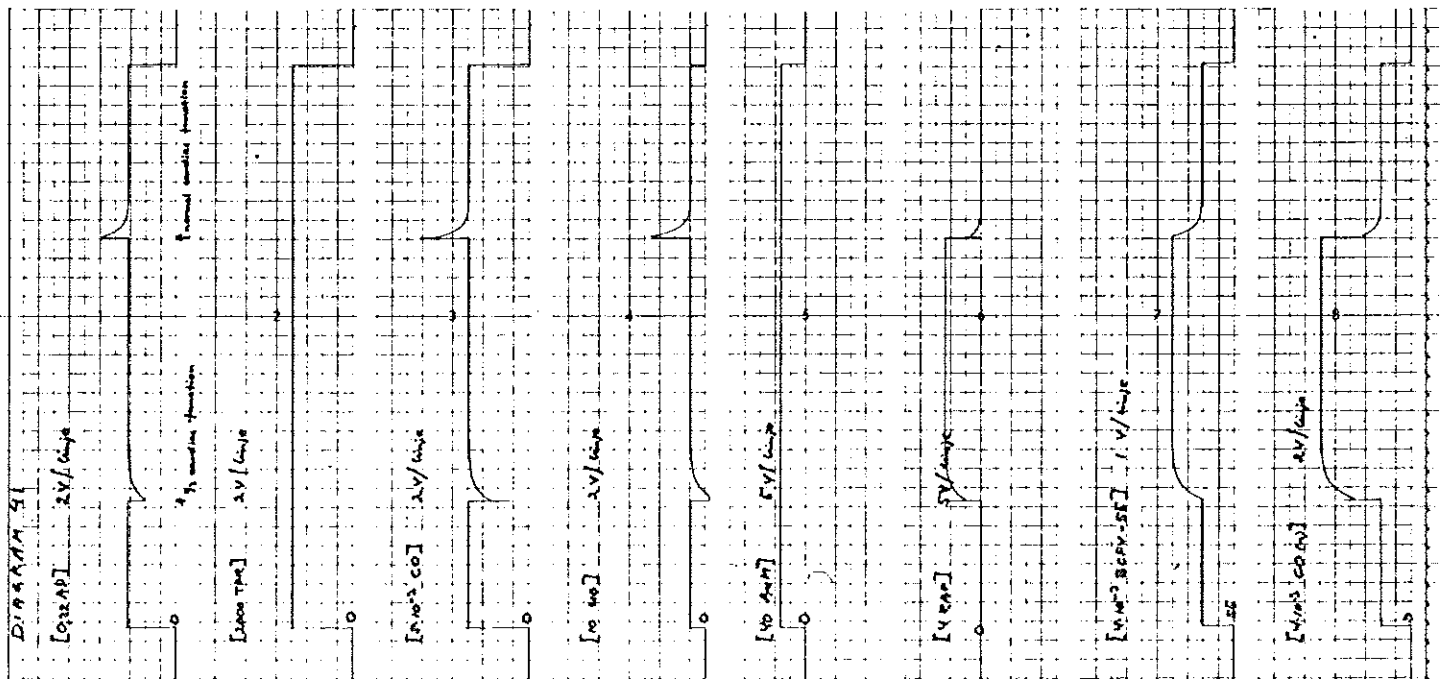
Kraftiga överslängar. RAP blir efter störning 50 % större än tidigare.



Modell enl. (37).

( $\frac{1}{3}$  cardiac function)

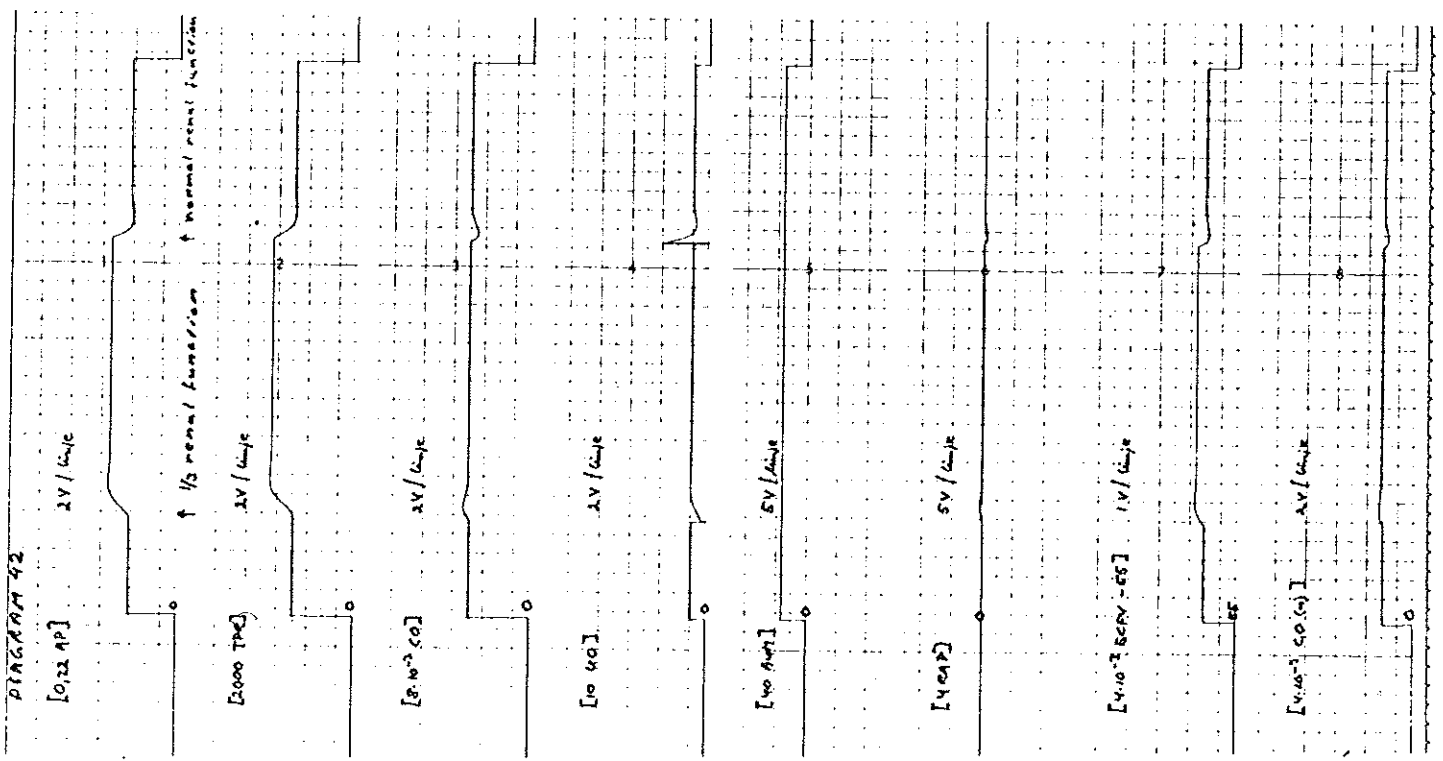
Kraftiga överslängar. RAP ökar efter störning till ett avsevärt mindre värde än tidigare.



Modellen förenklad. Funktionsgeneratorerna har ersatts av lineariseringar kring normalvärdena  $A_{UM} = \text{konst.}$

( $\frac{1}{3}$  renal function)

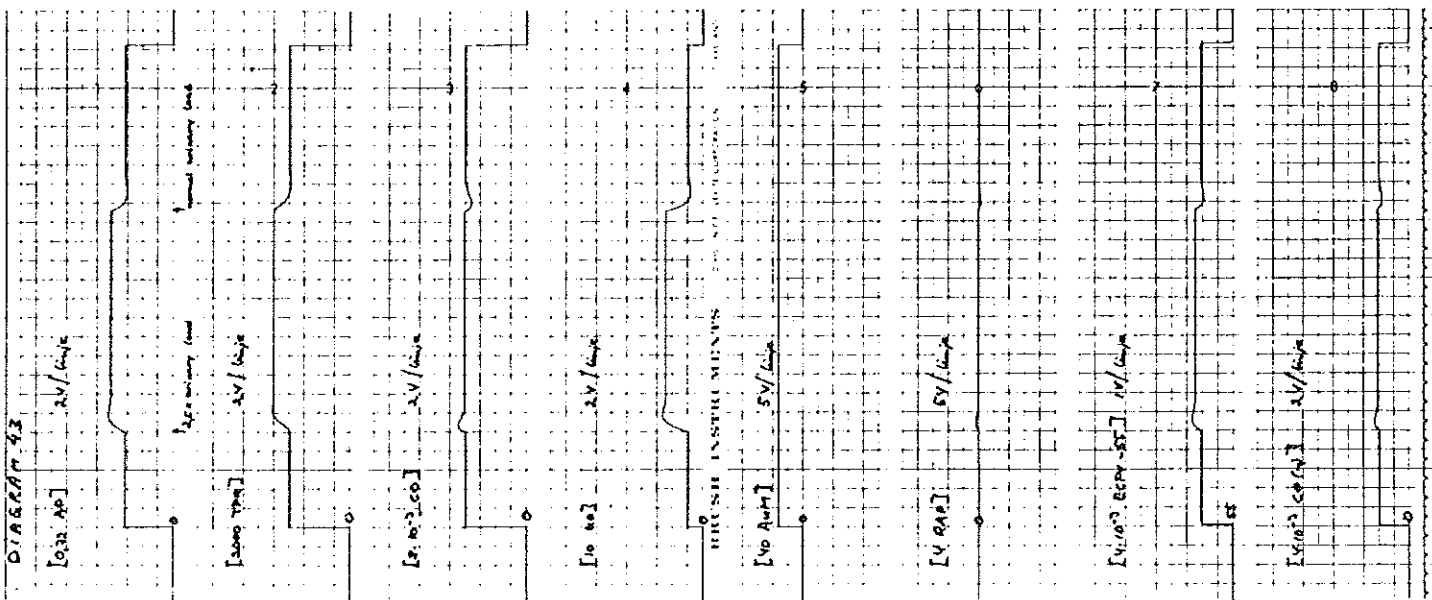
Systemet återhämtar sig något efter pålagd störning  $CO$  och  $CO(n)$ :s variationer är små.



Modell enl. (42)

(2,4 . urinary load)

Kommentarer enl. (42)

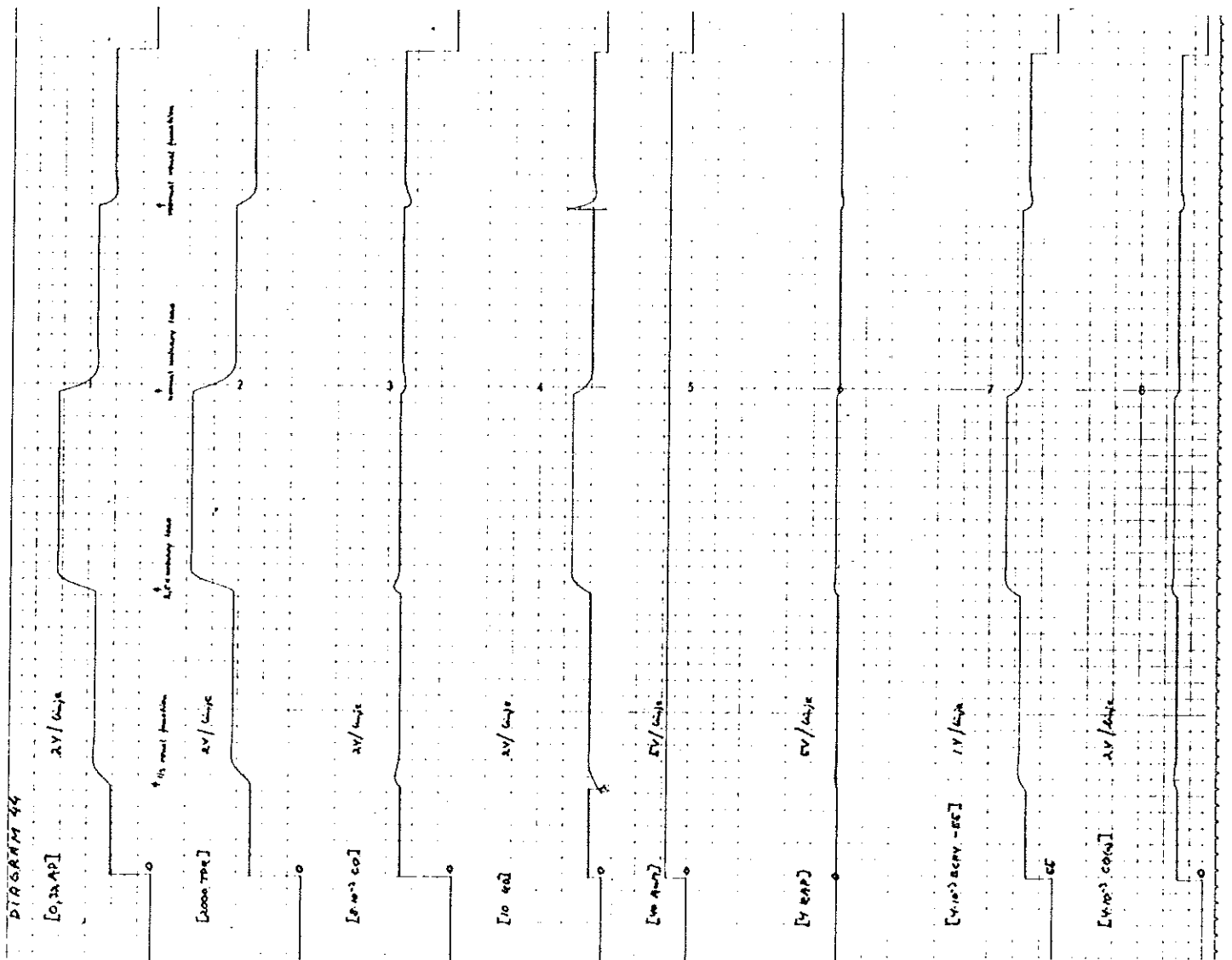




Modell enl. (42)

( $\frac{1}{3}$  renal function) + (2,5 . urinary load)

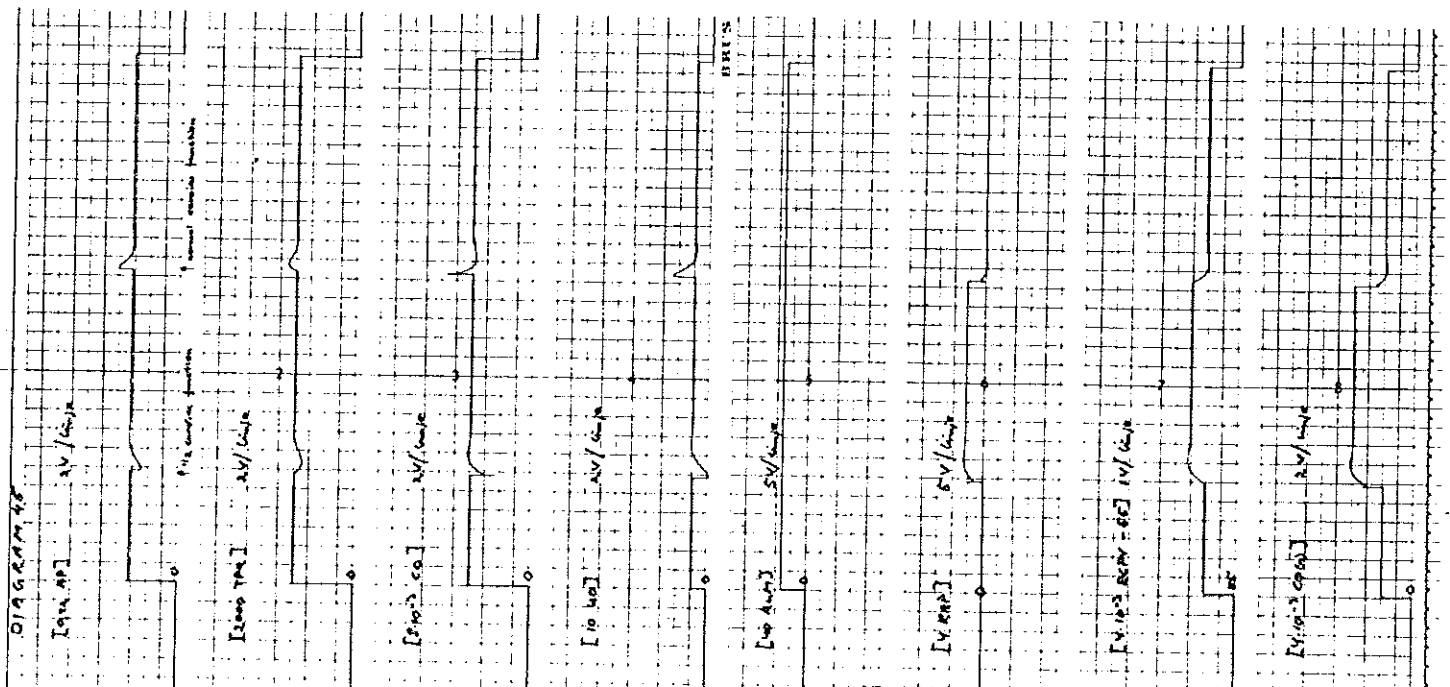
Kommentar enl. (42)



Modell enl. (42)

( $\frac{1}{2}$  cardiac function)

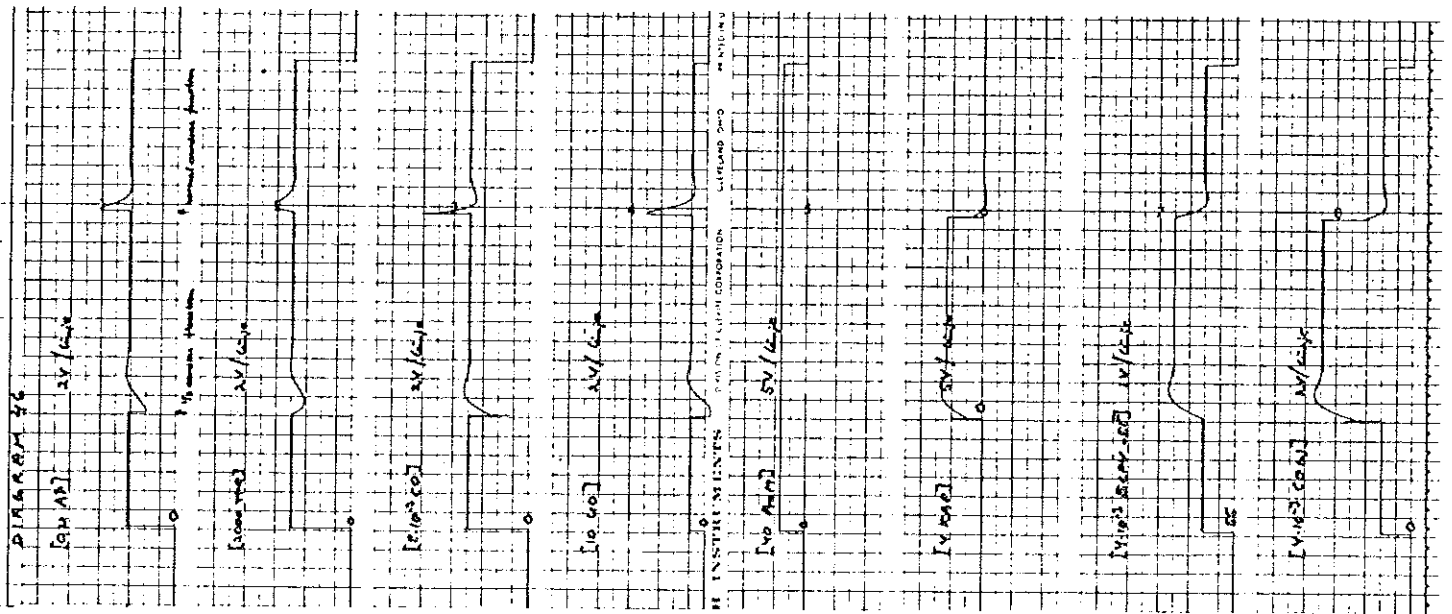
Kraftiga överslängar. RAP ökar efter störning avsevärt mer än tidigare.



Modell enl. (42)

( $\frac{1}{3}$  cardiac function)

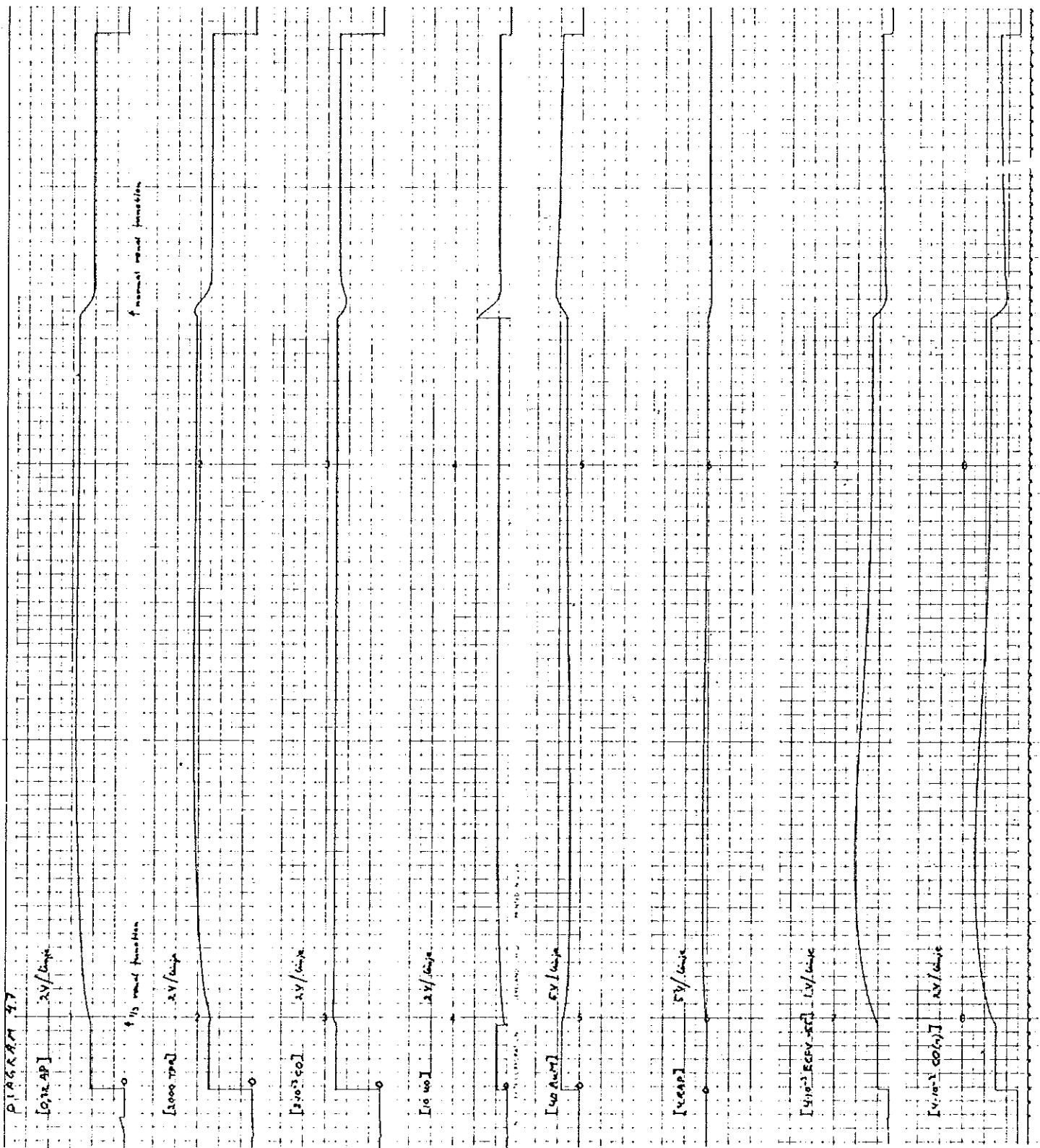
Mindre överslängar. RAP ökar efter störning till ett värde avsevärt mindre än tidigare.



Modellen förenklad. Funktionsgeneratorerna har ersatts av lineariseringar kring normalvärdet

( $\frac{1}{3}$  renal functions)

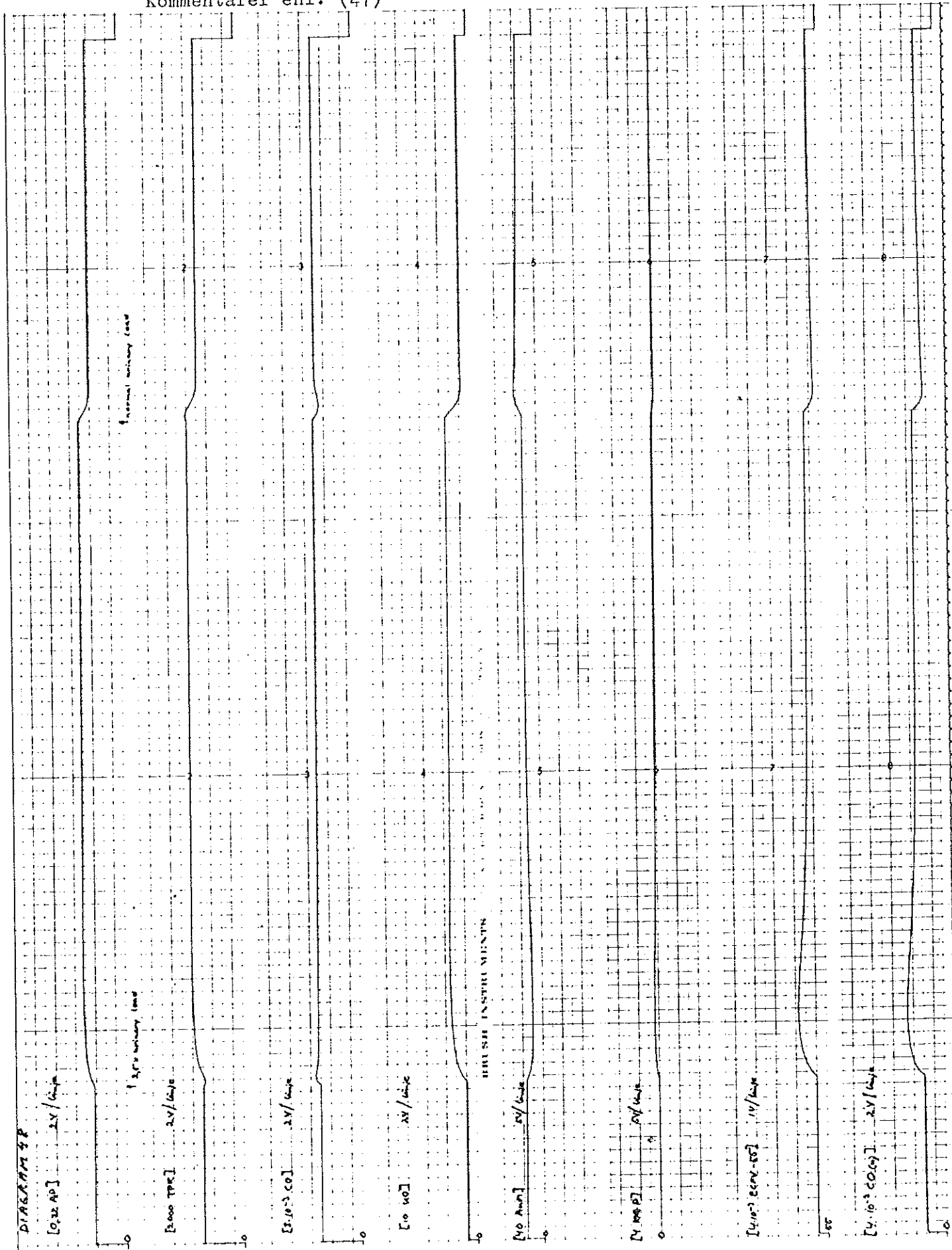
Långsamt system, stora överslängar.



Modell enl. (47)

(2,5 . urinary load)

Kommentarer enl. (47)



Modell enl. (47)  
( $\frac{1}{5}$  renal function) + (2,5 urinary load)

Kommentarer enl. (47), men ECFV ökar snabbt vid andra störningen.

Normal renal function

Urinary load normal urinary load

DIAGRAM 49

[0.02 MP] 2V/cm<sup>2</sup>

↑ 1/5 renal function

2V/cm<sup>2</sup>

2V/cm<sup>2</sup>

2V/cm<sup>2</sup>

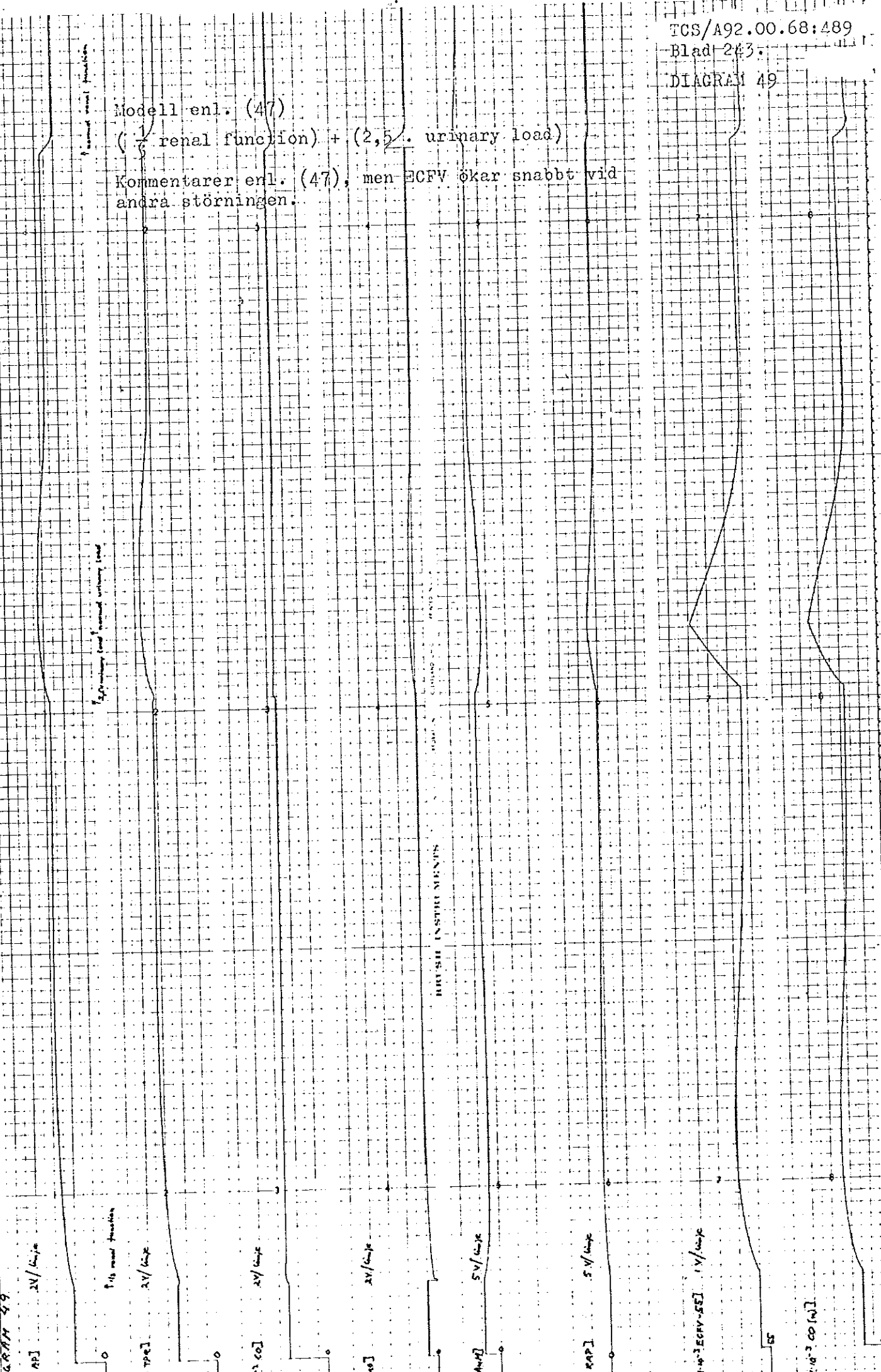
5V/cm<sup>2</sup>

5V/cm<sup>2</sup>

[4.4e-3 ECFV-SE] 1V/cm<sup>2</sup>

[4.6e-3 CO (L)]

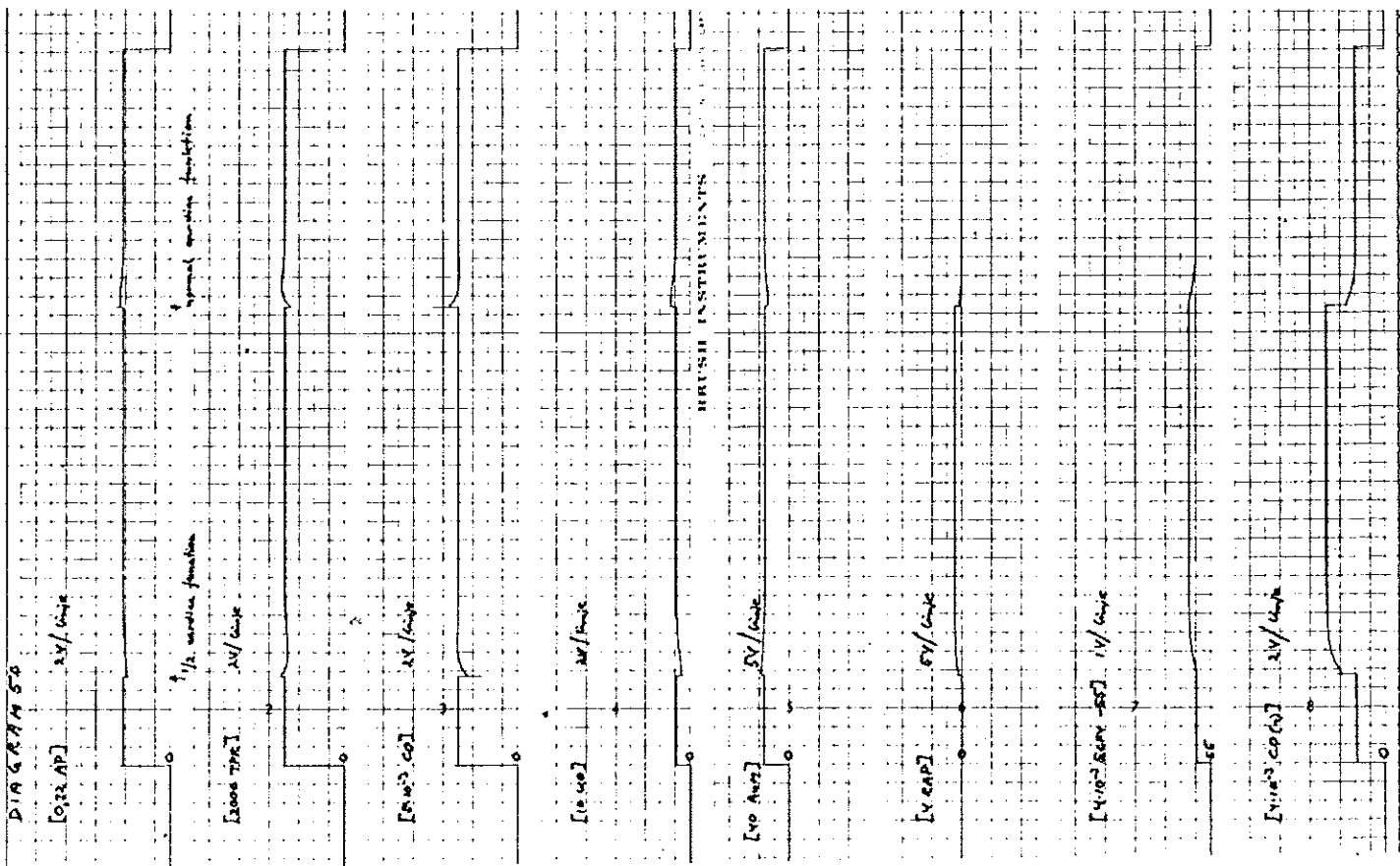
BRUSH INSTRUMENTS



Modell enl. (47)

( $\frac{1}{2}$  cardiac function)

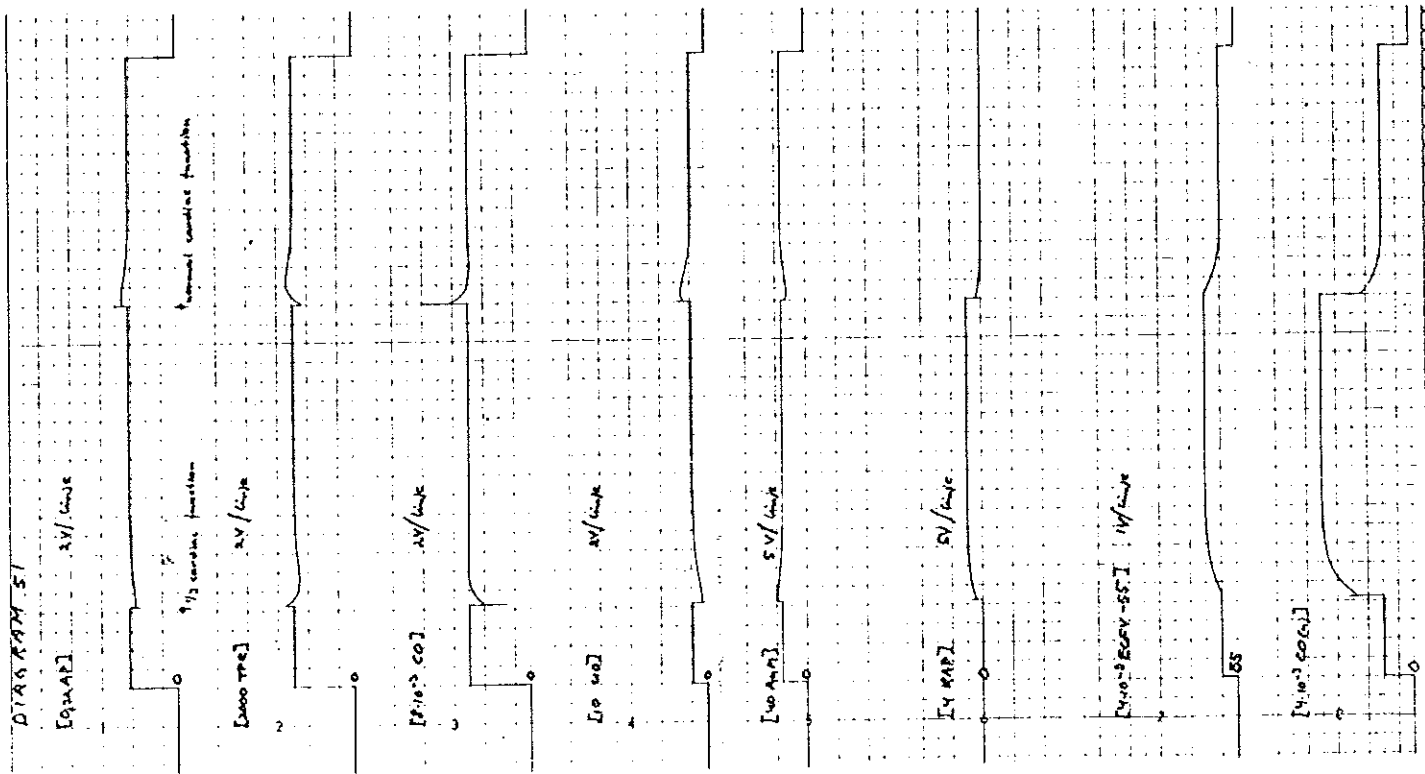
Ingen större skillnad.



Modell enl. (47)

( $\frac{1}{3}$  cardiac function)

RAP ökar endast till 6,3 mm Hg.

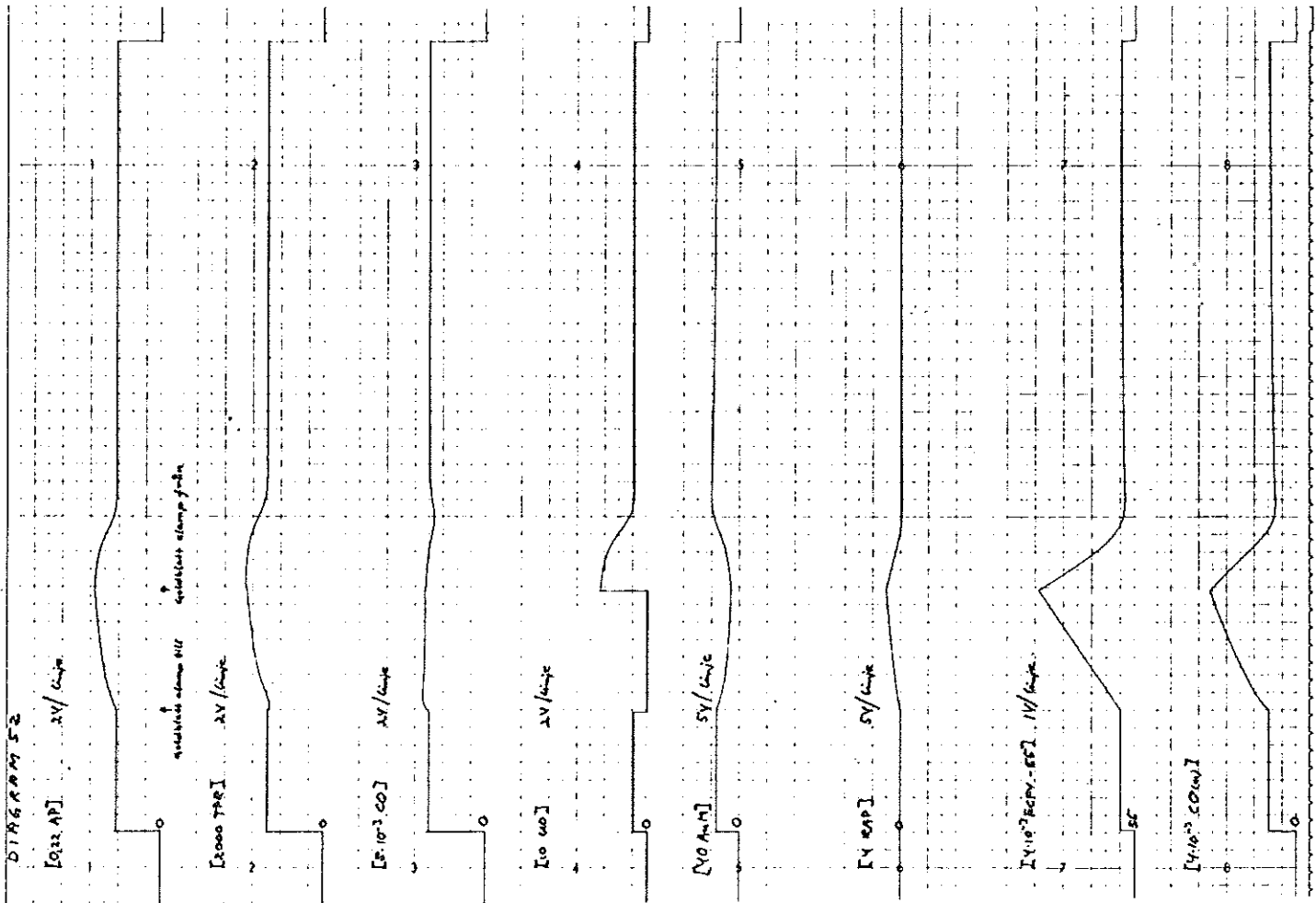




Modell enl. (47)

(Goldblatt clamp)

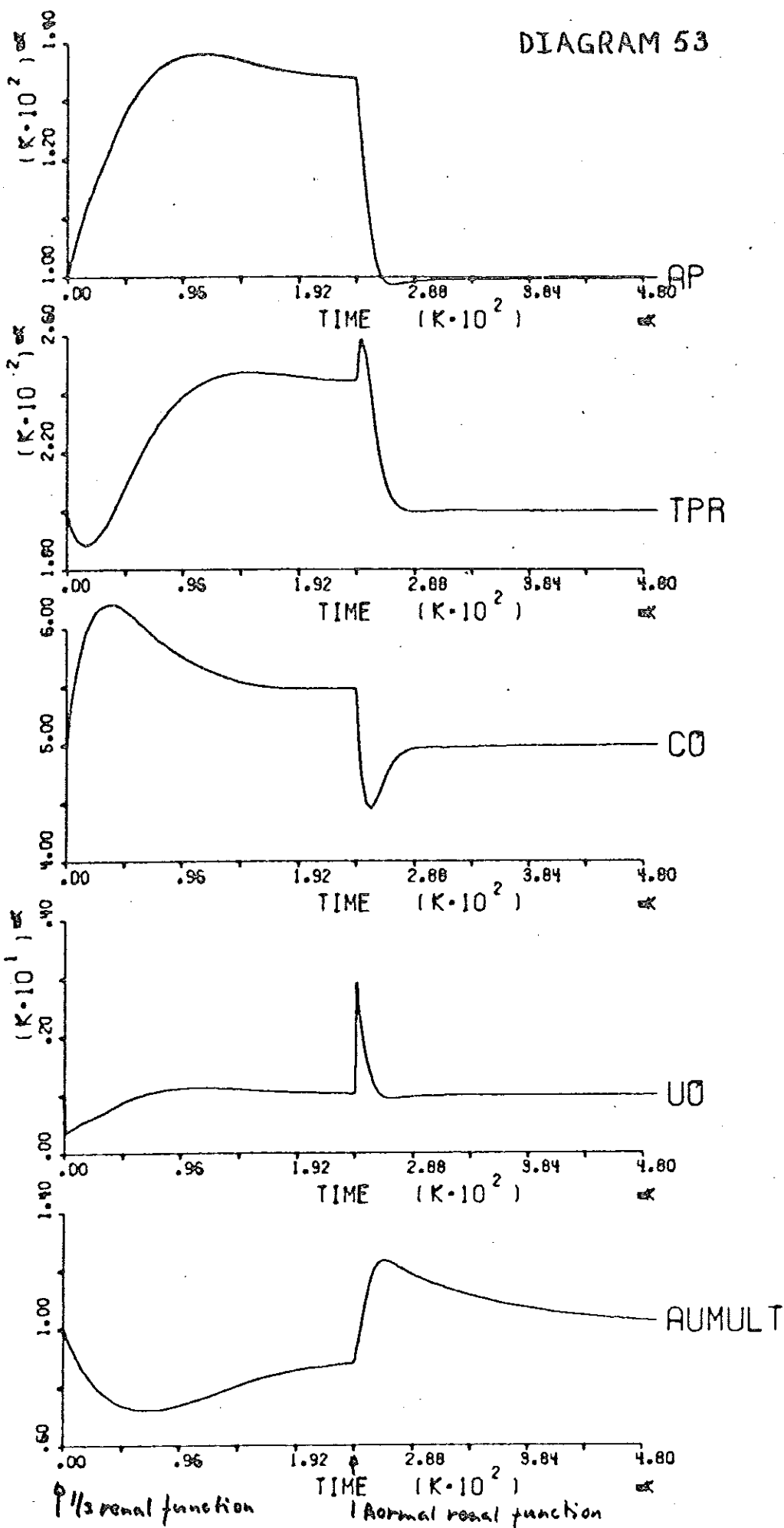
AD, TPR, CO, RAP ökar ej lika snabbt som i diagram 6.



CASE

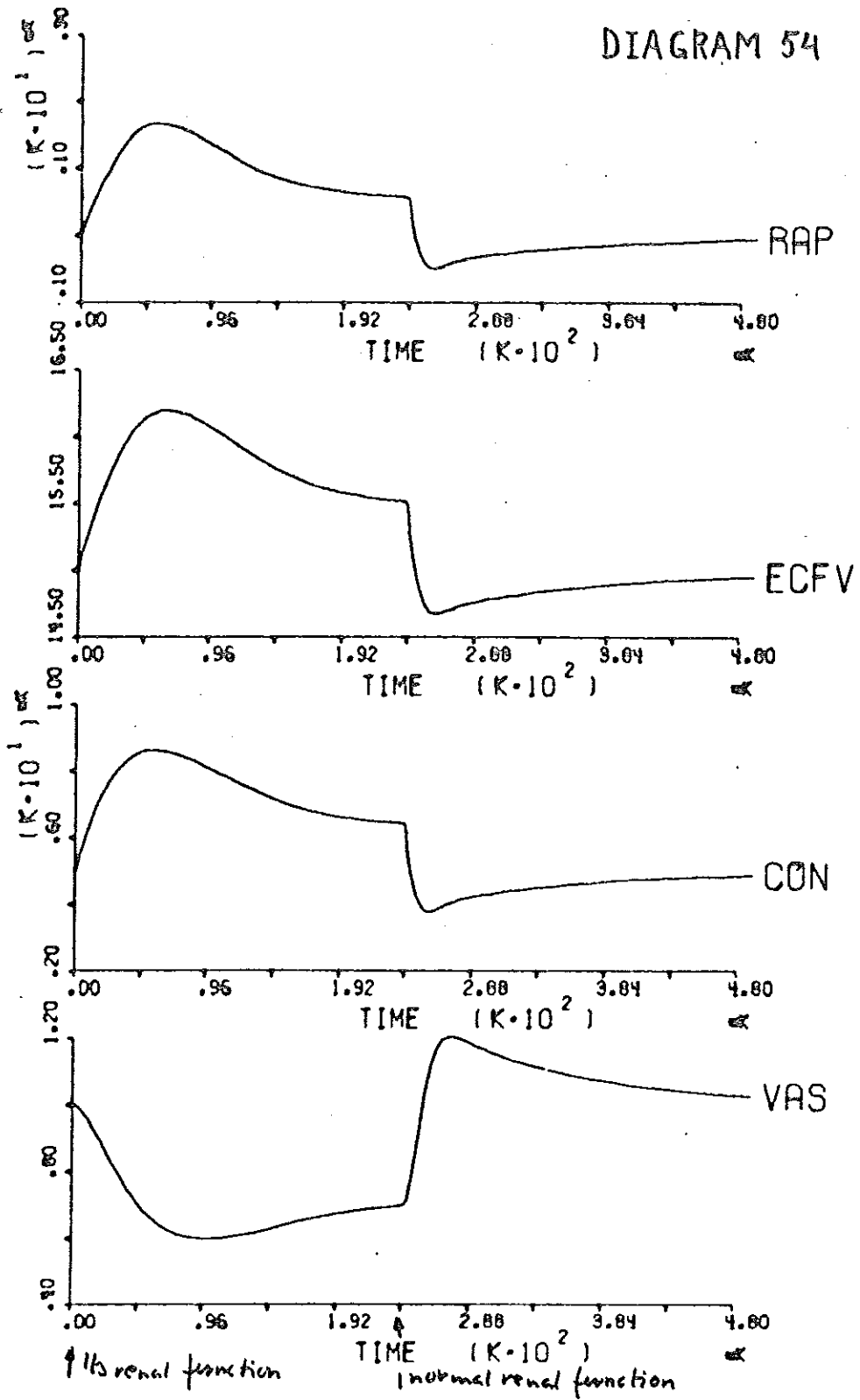
1

DIAGRAM 53



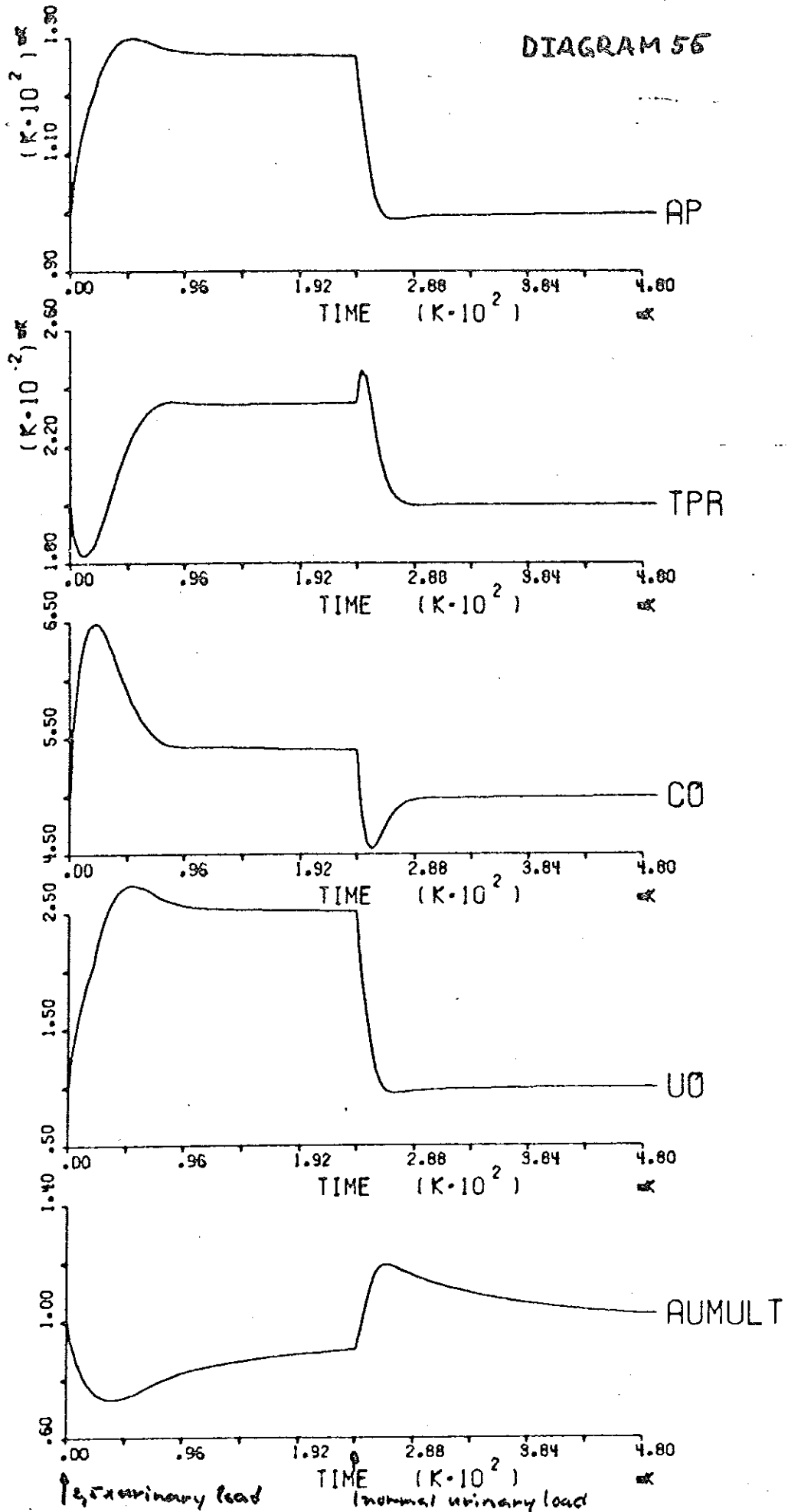
CASE  
1

DIAGRAM 54



CASE  
2

DIAGRAM 56



CASE  
2

DIAGRAM 56

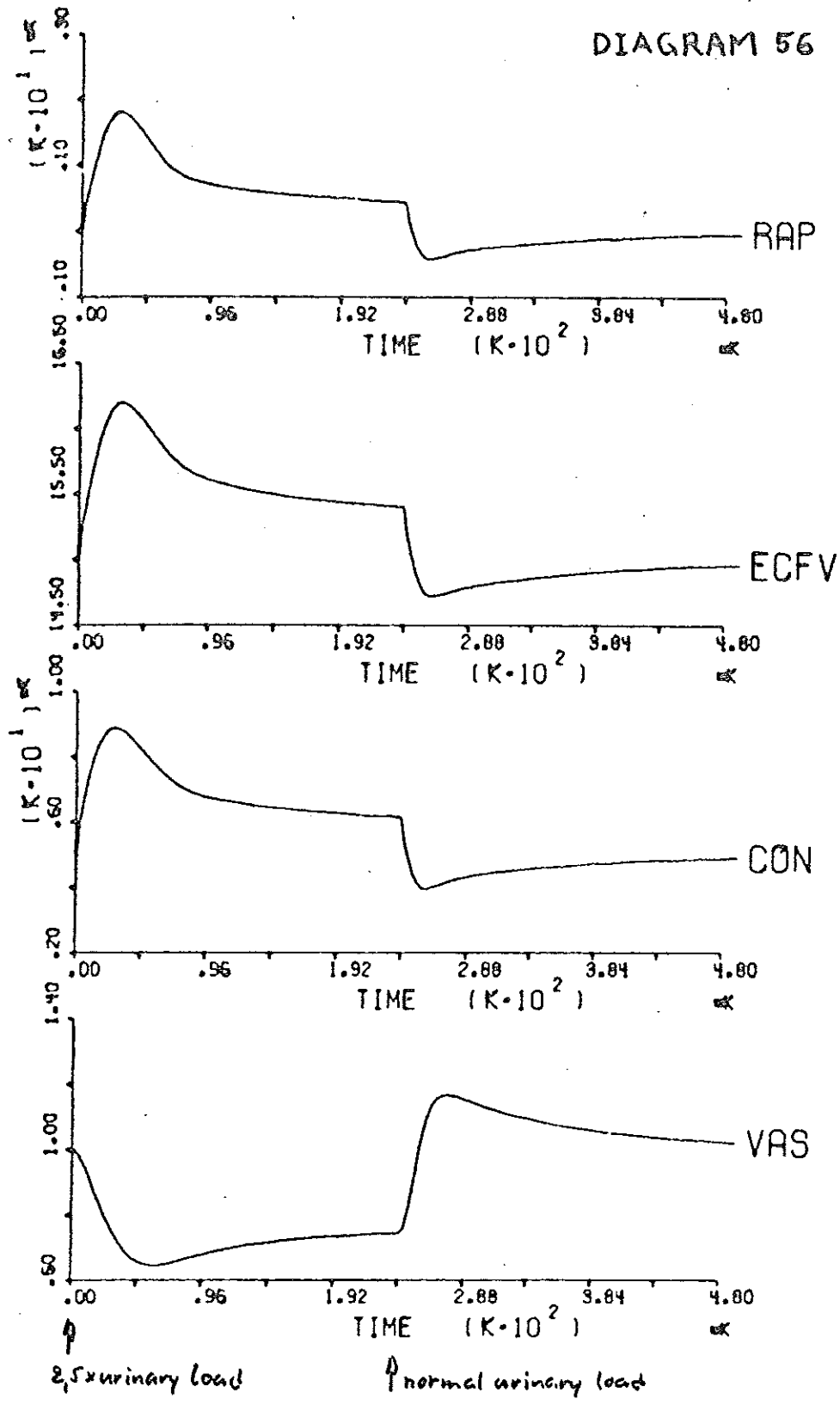


DIAGRAM 57

CASE  
 3

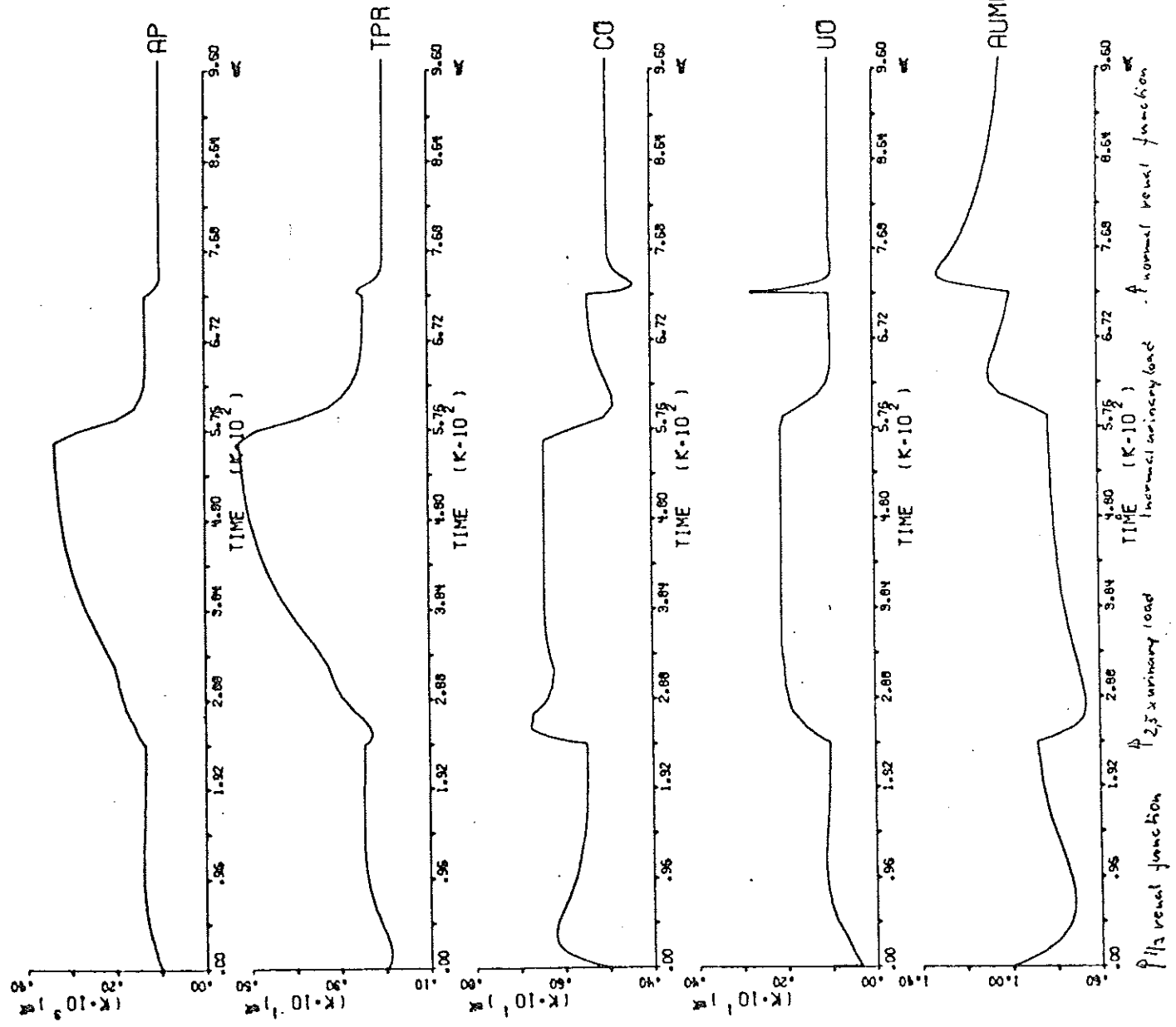
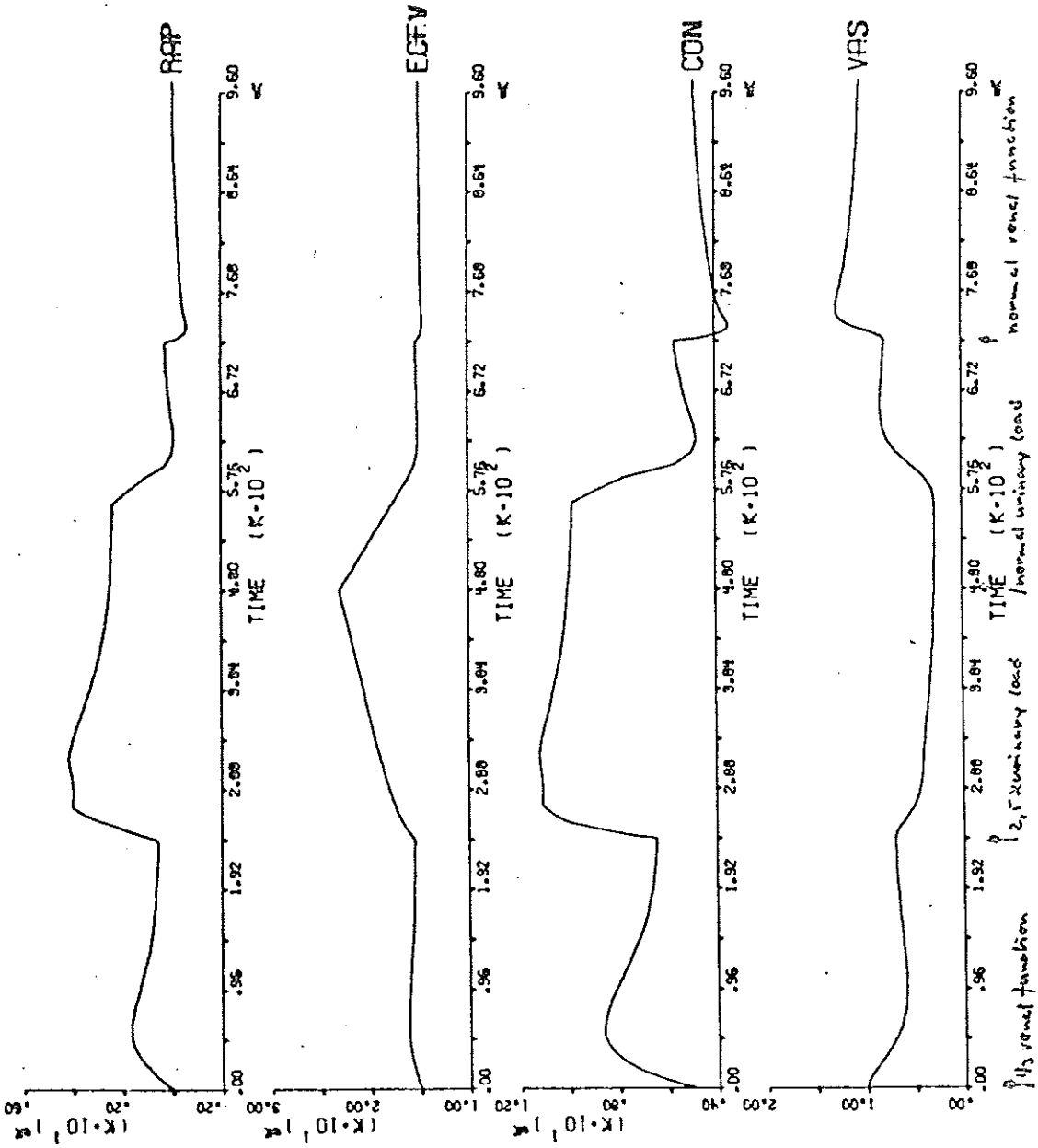


DIAGRAM 58

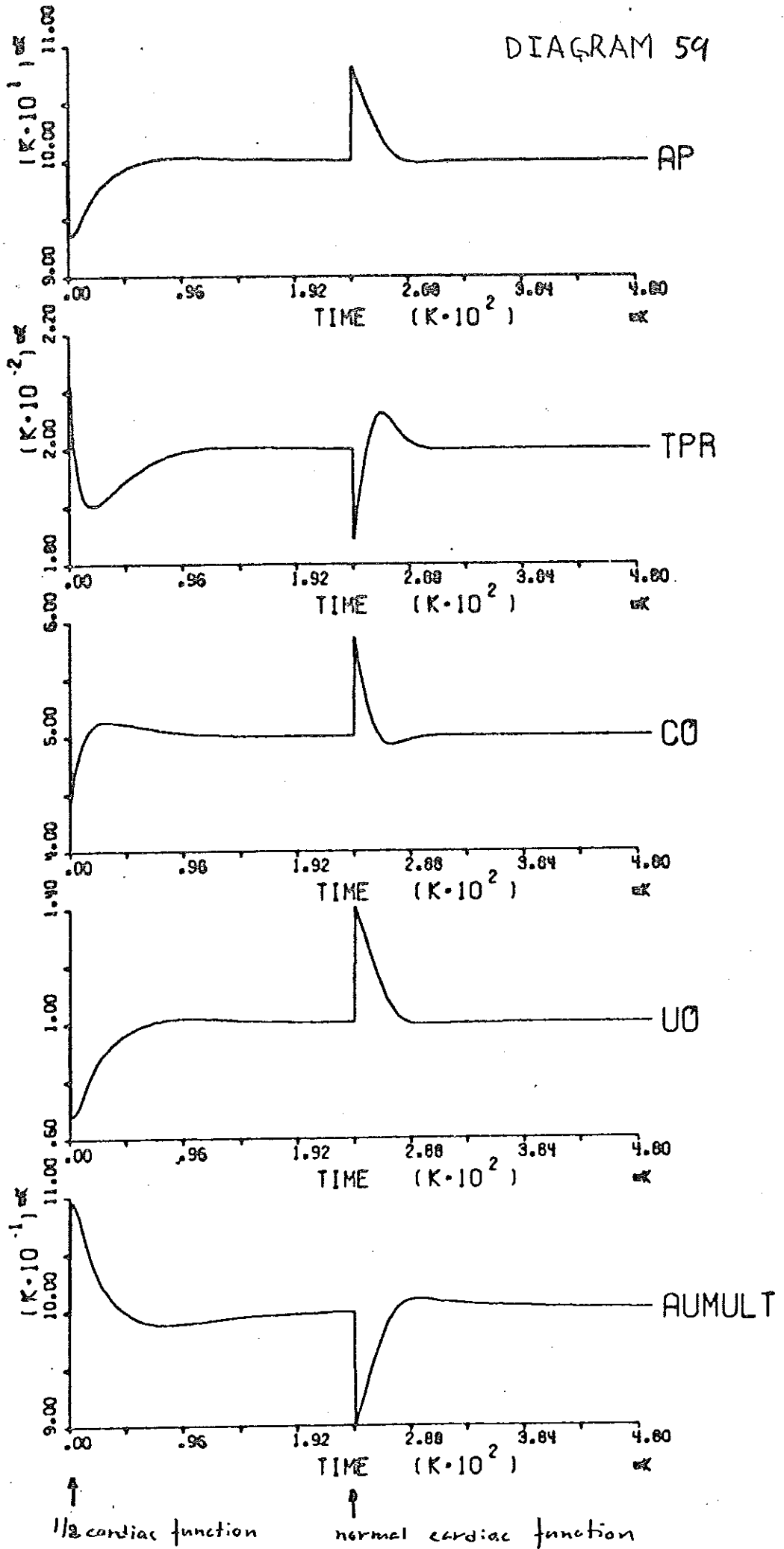
CASE  
3



CASE

4

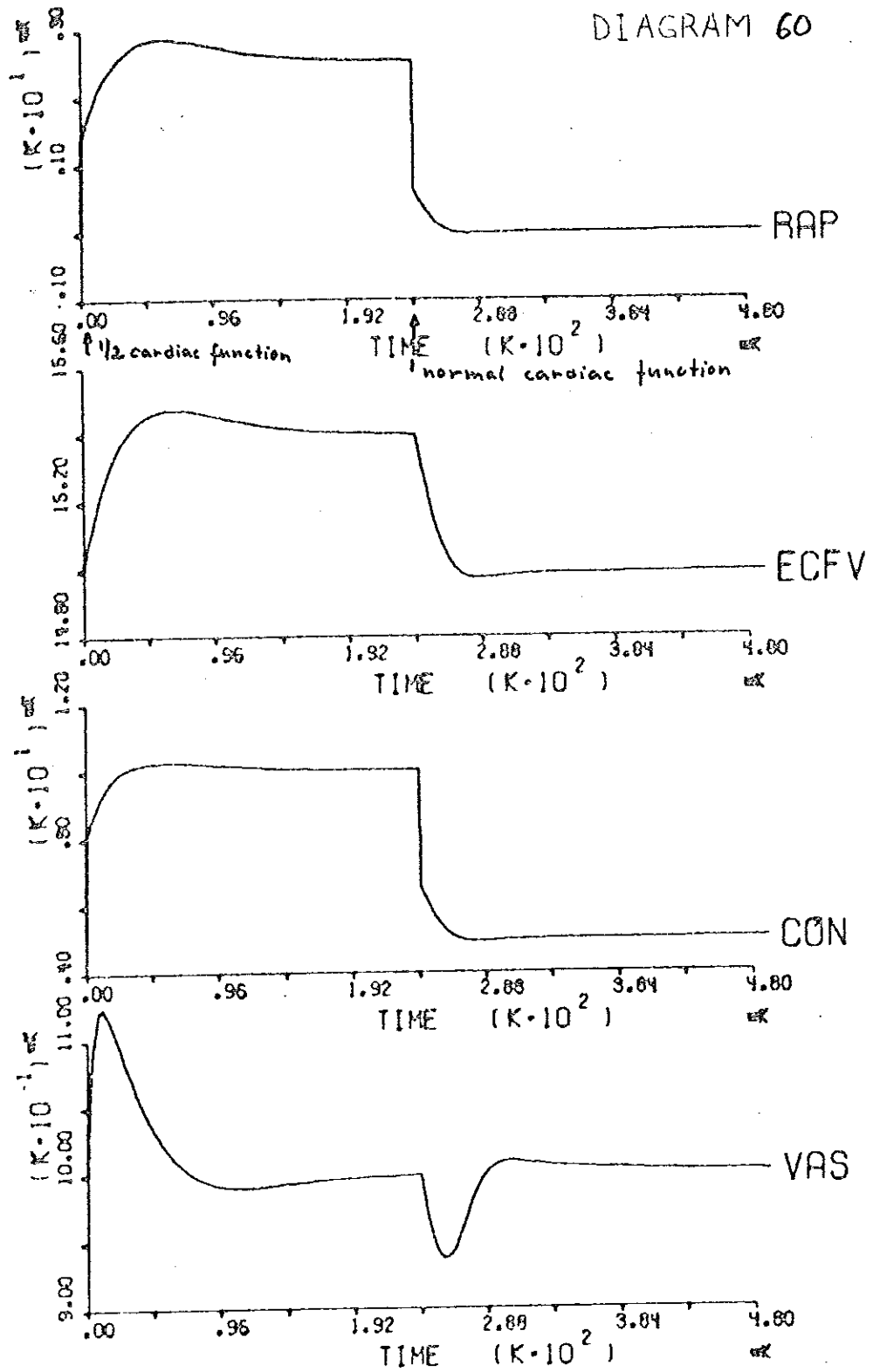
DIAGRAM 59





CASE  
4

DIAGRAM 60



CASE  
5

DIAGRAM 61

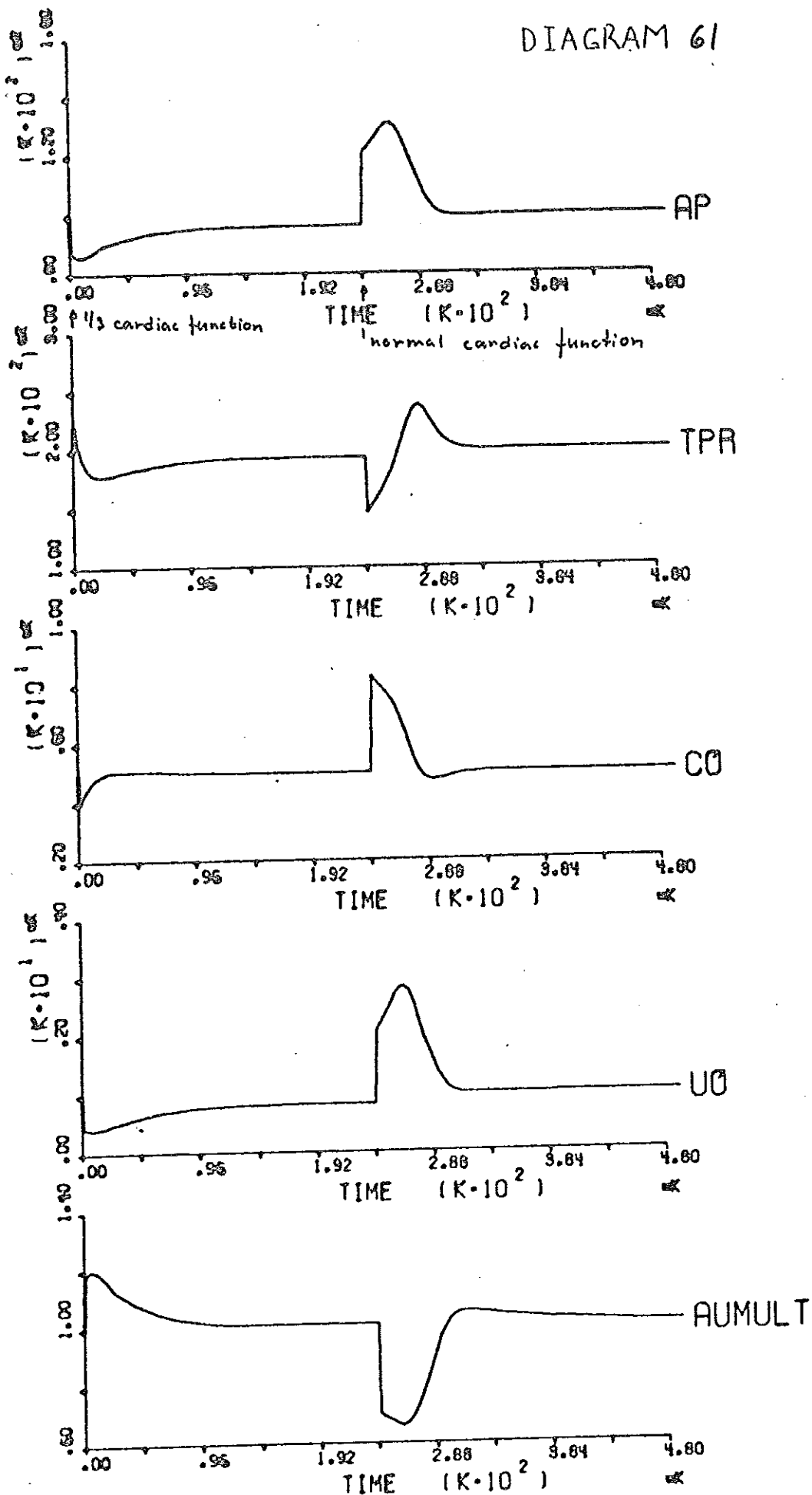


DIAGRAM 62

S  
CISEF

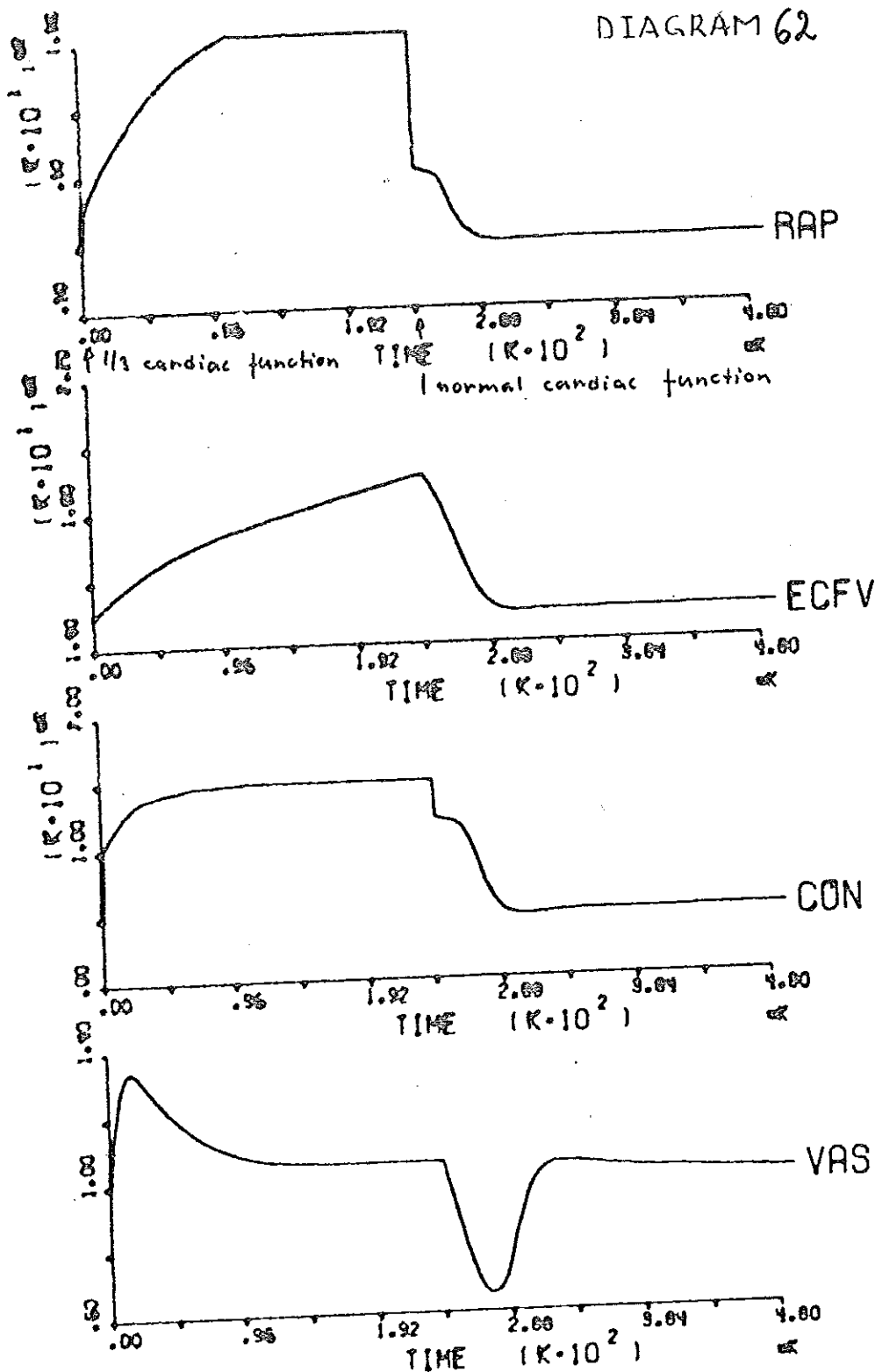


DIAGRAM 63

CASE  
6

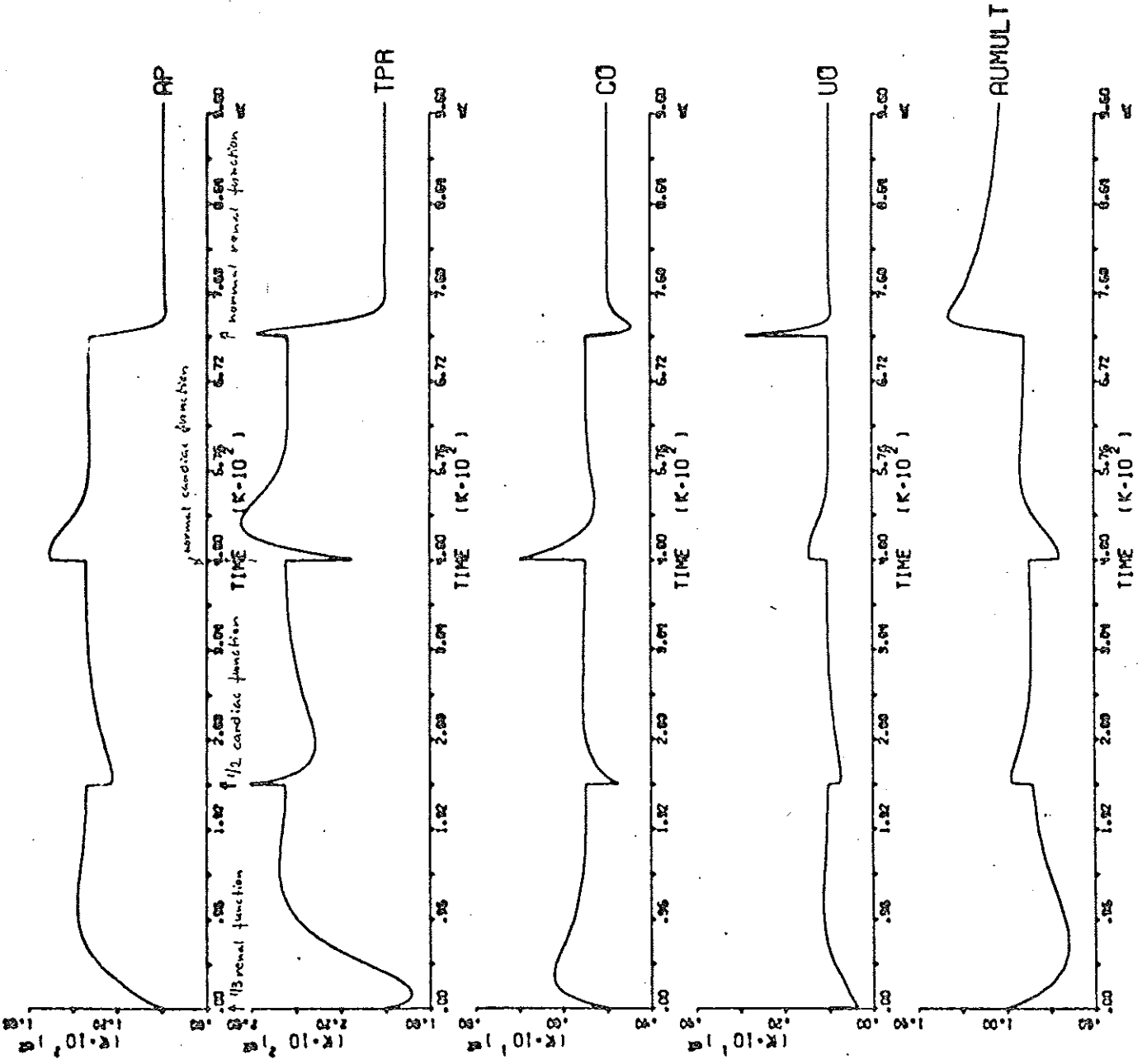
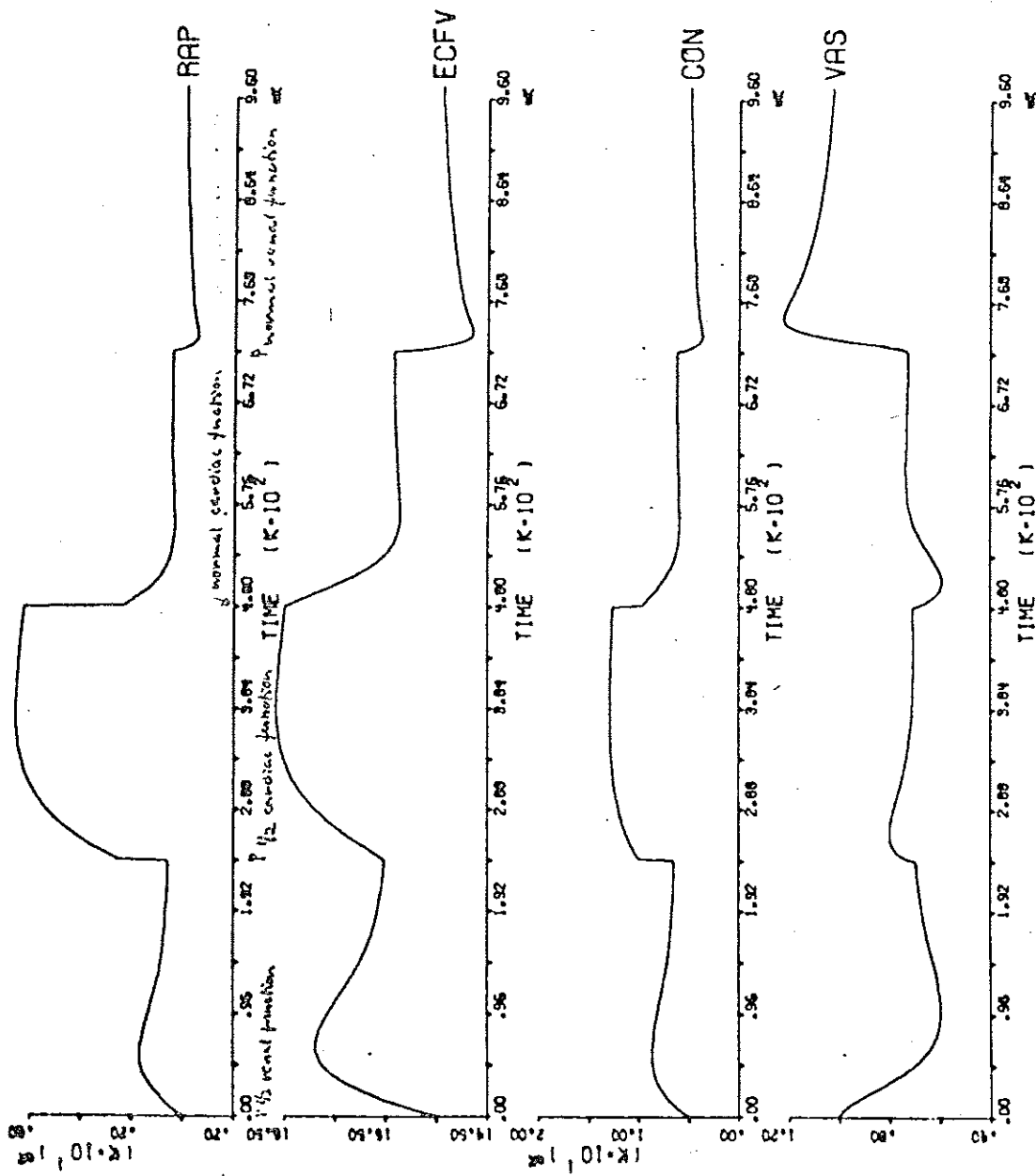


DIAGRAM 64



CASE  
6

CASE  
7

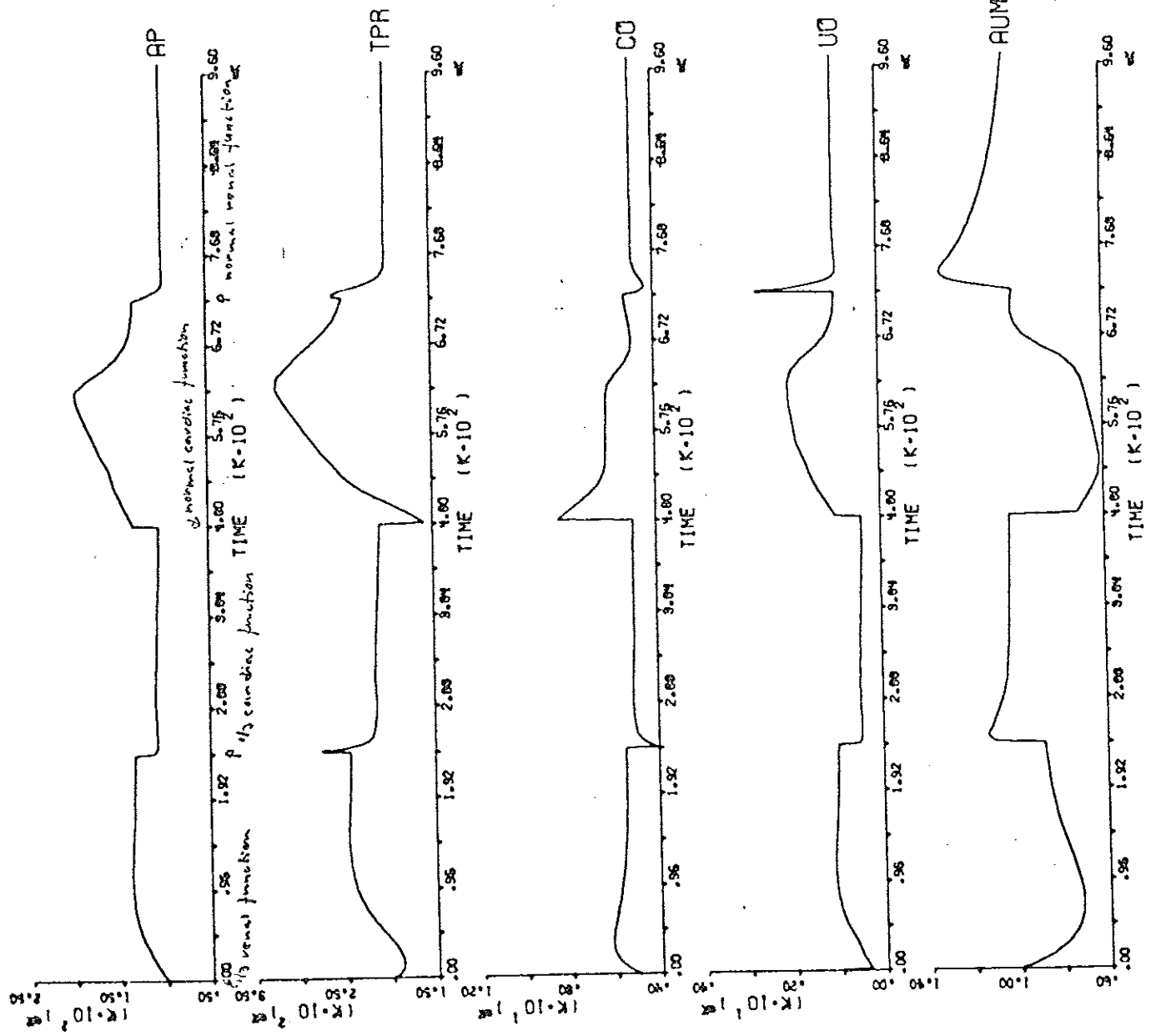
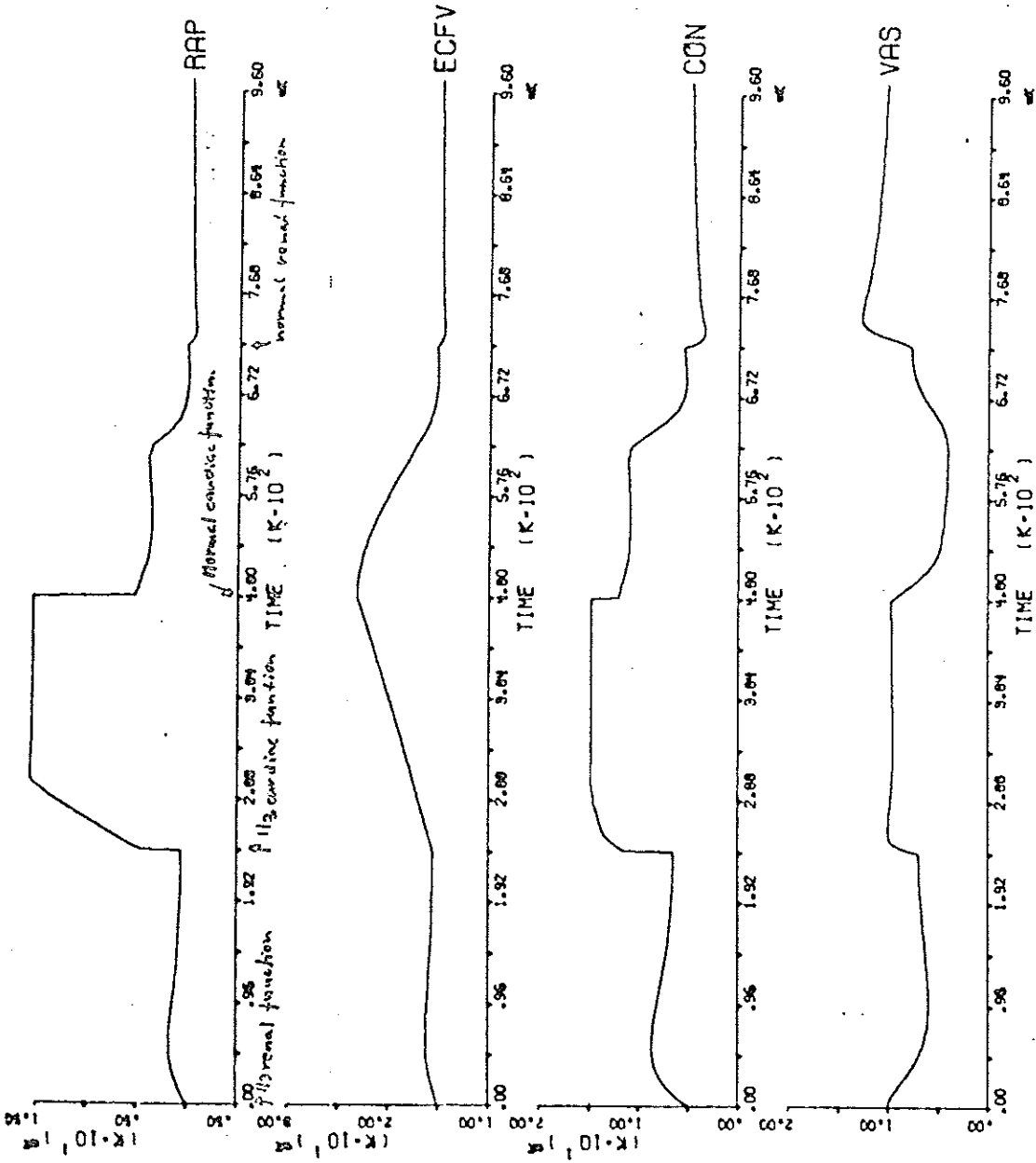


DIAGRAM 65

DIAGRAM 66



CASE  
7

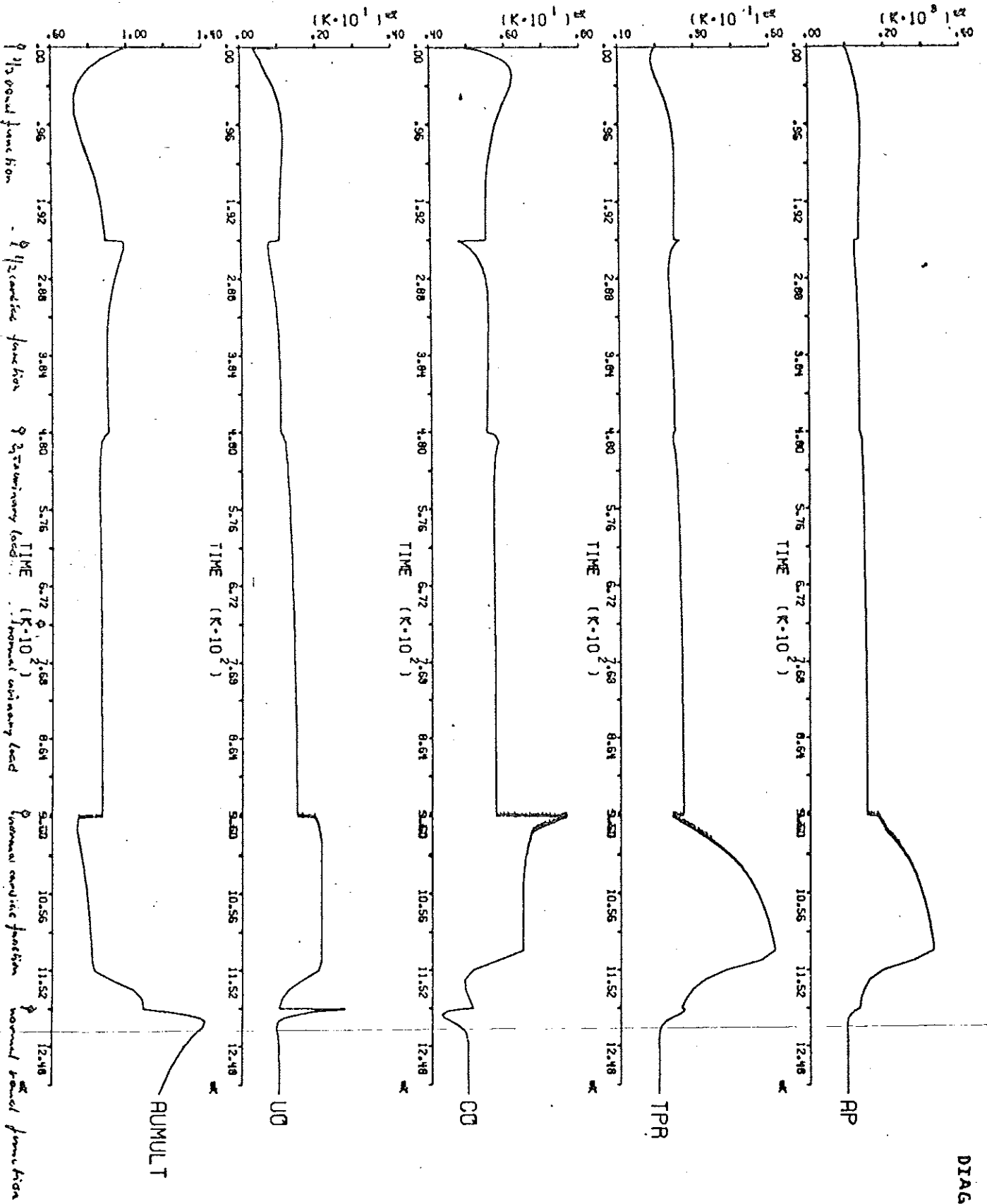
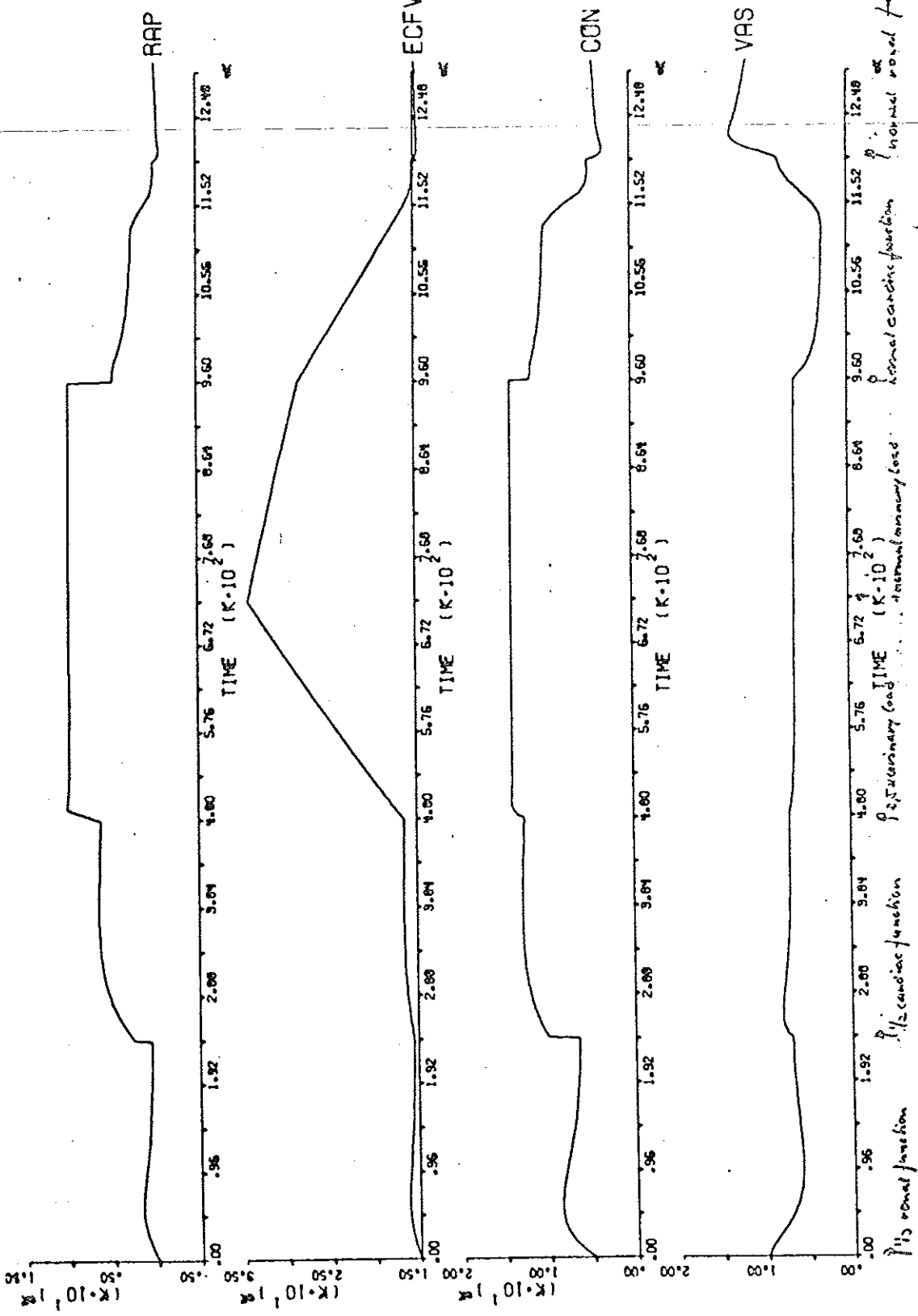




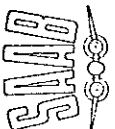
DIAGRAM 68

CASE  
8



# Tabell

Avser				Skrivet datum, sign					Tabell		Blod		
Kanal	Begränsad övergång	Pälagd störning	Pälagd störning	Tid	Steady-state T <sub>id</sub>	Övergång	Tid	Steady-state T <sub>id</sub>	Övergång	Tid	Aterhämtning		
											Steady-state T <sub>id</sub>	Övergång	Tid
1	98.6 155.5	102.0	129.4	238.0(34.0)	271.0 <sup>x</sup>	425.0(136.0)	129.4	187.0(136.0)		98.6	68.0(17.0)		
2	0.0210	0.0200	0.0270	221.0(88.0)	0.0480	425.0(136.0)	0.0270	204.0(136.0)	0.0285	8.5	68.0(17.0)		
3	4.8	5.3	4.9	153.0(51.0)	5.8	153.0(51.0)	4.4	204.0(136.0)	3.8	17.0	68.0(17.0)		
4	1.0	0.2	1.0	119.0(88.0)	2.1 <sup>x</sup>	204.0(136.0)	0.9	187.0(136.0)	3.0	0	68.0(17.0)		
5	1.0	0.7	0.9	238.0(153.0)	0.8 <sup>x</sup>	255.0(170.0)	1.1	510.0(289.0)	1.3	17.0	241.0(156.0)		
6	0	1.3	0.3	238.0(187.0)	15.6 <sup>x</sup>	425.0(136.0)	0	170.0(136.0)	-0.5	17.0	85.0(68.0)		
7	15.0	16.0	15.3	272.0(231.0)	25.0 <sup>x</sup>	425.0(136.0)	15.0	510.0(289.0)	14.5	17.0	265.0(174.0)		
8	4.5	7.8	5.0	272.0(153.0)	14.5 <sup>x</sup>	425.0(136.0)	4.0	510.0(272.0)	3.0	17.0	221.0(102.0)		
Pälagd störning										Aterhämtning			
1	98.6	86.2	98.6 <sup>x</sup>	119.0(0)	98.6	68.0(34.0)	0			98.6	68.0(34.0)		
2	0.0210	0.0240	0.0210	119.0(17.0)	0.0210	85.0(34.0)	0			0.0210	85.0(34.0)		
3	4.8	3.8	4.8	51.0(17.0)	4.8	85.0(17.0)	0			4.8	85.0(17.0)		
4	1.0	0.4	1.0	204.0(119.0)	1.0	68.0(34.0)	0			1.0	68.0(17.0)		
5	1.0	1.1	1.0 <sup>x</sup>	68.0(17.0)	1.0	68.0(17.0)	0			1.0	68.0(17.0)		
6	0	0	10.0 <sup>x</sup>	408.0(289.0)	0	51.0(34.0)	0			0	51.0(34.0)		
7	15.0		16.5 <sup>x</sup>	408.0(255.0)	15.0	85.0(34.0)	0			15.0	85.0(34.0)		
8	4.5		14.0 <sup>x</sup>	408.0(34.0)	4.5	85.0(34.0)	0			4.5	85.0(34.0)		



Tabell

Avser	Bearbetad datum, sign	Tabell	Blad
	Kontrollerad datum, sign	Rapport nr	Typ

Tabell 10 och 11

Kanal	Pålagd störning				Återhämtning				
	Beg. jämförelseövergång	Tid	steady-state	övergång	Tid	steady-state	övergång	Tid	
1	98.6	135.5	119.0	129.4 (119.0)	255.0 (34.0)	252.6 <sup>x</sup>	229.4 (119.0)	221.0 (36.0)	
2	0.0170	0.0165	17.0	0.0215 (19.0)	255.0 (51.0)	0.0385	238.0 (17.0)	0.0230 (34.0)	
3	5.8	6.6	34.0	5.8	221.0 (34.0)	5.4	272.0 (53.0)	5.6	
4	0.9	0.2	0	0.9	221.0 (35.0)	2.1	238.0 (53.0)	0.9	
5	1.0	0.7	68.0	0.6	255.0 (36.0)	0.1	476.0 (22.0)	1.0	
6	0	2.5	68.0	0.6	238.0 (53.0)	16.3 <sup>x</sup>	476.0 (323.0)	0	
7	15.1	16.3	68.0	15.1	289.0 (187.0)	25.0 <sup>x</sup>	476.0 (255.0)	15.0	
8	5.5	9.0	68.0	5.0	272.0 (53.0)	14.8	476.0 (255.0)	5.5	
x ej steady-state-värden utan slutvärden									
Pålagd störning									
1	98.6	110.9	0	92.4	357.0 (6)	98.6	147.8	34.0	
2	0.0170	0.0190	0	0.0160	238.0 (17.0)	0.0170	202.40	51.0	
3	5.8	4.3	0	5.5	85.0 (17.0)	5.8	3.8	68.0	
4	0.9	0.3	0	0.6	259.0 (64)	0.9	4.2	34.0	
5	1.0	1.3	0	3.0	357.0 (51.0)	1.0	0.5	34.0	
6	0			6.3	357.0 (119.0)	0	5.6	85.0	
7	15.1			25.0	357.0 (68.0)	15.1	14.0	85.0	
8	5.5			16.0	357.0 (68.0)	5.5	17.0	85.0	

# Tabell

Avser	Bearbetad datum, sign	Tabell	Blod
	Kontrollerad datum, sign	Rapport nr	Typ

Tabell 12 och 13

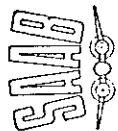
Kanal	Pålagd störning				Återhämtning										
	Beg. värd	Översättning	Tid	steady-state	Översättning	Tid	steady-state	Tid	Översättning	Tid	steady-state	Tid			
1	98.6	135.5	119.0	129.4	255.0(34.0)	258.7 <sup>x</sup>	391.0(119.0)	98.6	204.0(53.0)	204.0	98.6	204.0(53.0)	98.6	68.0	17.0
2	0.0195	0.0185	17.0	0.0240	272.0(68.0)	0.0420 <sup>x</sup>	371.0(134.0)	0.0240	255.0(53.0)	0.0260	0.0240	255.0(53.0)	0.0195	102.0	17.0
3	5.0	6.1	34.0	5.4	238.0(68.0)	6.3	153.0(0)	5.4	323.0(119.0)	4.4	5.4	323.0(119.0)	5.0	68.0	17.0
4	0.9	0.2	0	0.9	238.0(68.0)	2.1 <sup>x</sup>	391.0(34.0)	0.9	306.0(53.0)	0.8	0.9	306.0(53.0)	0.9	95.0	17.0
5	1.0	0.7	68.0	0.9	272.0(170.0)	0.8 <sup>x</sup>	391.0(134.0)	0.9	459.0(142.0)	1.3	0.9	459.0(142.0)	1.0	221.0	17.0
6	0	1.5	51.0	51.0	231.0(170.0)	15.6 <sup>y</sup>	391.0(272.0)	0.4	459.0(340.0)	-0.3	0.4	459.0(340.0)	0	170.0	17.0
7	15.0	16.3	68.0	15.5	255.0(170.0)	25.0 <sup>x</sup>	391.0(322.0)	15.5	476.0(322.0)	14.6	15.5	476.0(322.0)	15.0	289.0	17.0
8	5.0	8.5	51.0	6.0	323.0(170.0)	14.5 <sup>x</sup>	391.0(35.0)	5.0	459.0(272.0)	3.5	5.0	459.0(272.0)	5.0	323.0	17.0
x ej steady-state-värden utan slutvärden															
Pålagd störning													Återhämtning		
1	98.6	86.2	0	98.6	306.0(51.0)	123.2	0	98.6	85.0(34.0)						
2	0.0195	0.0220	0	0.0195	425.0(34.0)	0.050	0	0.0195	102.0(51.0)						
3	5.0	4.0	0	5.0	51.0(6.0)	9.5	0	5.0	102.0(17.0)						
4	0.9	0.4	0	0.9	374.0(170.0)	2.6	17.0	0.9	95.0(51.0)						
5	1.0	1.1	0	1.0	102.0(17.0)	0.6	0	1.0	102.0(34.0)						
6	0	20.0	340.0	17.5	731.0(459.0)			0	68.0(51.0)						
7	15.0	18.6	340.0	17.7	748.0(527.0)	14.9	51.0	15.0	136.0(34.0)						
8	5.0	15.0	340.0	14.9	742.0(34.0)	4.5	51.0	5.0	204.0(34.0)						

# Tabell

AVSIC	Bearbetad datum, sign	Tabell	Blad
	Kontrollerad datum, sign	Rapport nr	Typ

Tabell 14 och 15

Kanal	Pålagd störning				Återhämtning										
	Begärd överläng	Tid	Steady-state	Tid	Överläng	Tid	Steady-state	Tid	Överläng	Tid	Steady-state	Tid			
1	98.6	135.5	102.0	98.6	255.0(34.0)	258.7 <sup>x</sup>	391.0(119.0)				98.6	204.0(53.0)	3.4	98.6	68.0(17.0)
2	0.0195	0.0185	17.0	0.0240	255.0(68.0)	0.0420	391.0(56.0)	0.0230	8.5	4.8	0.0240	232.0(170.0)	3.4	0.0195	102.0(17.0)
3	5.0	6.1	34.0	5.4	221.0(51.0)	6.3	186.0(0)	6.8	17.0	1.1	5.4	323.0(53.0)	17.0	5.0	350.0(0)
4	0.9	0.2	0	0.9	255.0(82.0)	2.1 <sup>x</sup>	391.0(51.0)				0.9	340.0(53.0)	0	0.9	68.0(17.0)
5	1.0	0.7	68.0	0.9	272.0(136.0)	0.5 <sup>x</sup>	391.0(53.0)	0.6	51.0	1.1	0.9	442.0(221.0)	3.4	1.0	238.0(102.0)
6	0	1.6	68.0	0.4	221.0(36.0)	46.9 <sup>x</sup>	391.0(55.0)			0	0.4	425.0(255.0)	17.0	0	119.0(85.0)
7	15.0	16.3	68.0	15.5	255.0(170.0)	25.0 <sup>x</sup>	391.0(323.0)			15.0	15.5	476.0(255.0)	17.0	15.0	232.0(32.0)
8	5.0	8.5	68.0	6.0	323.0(170.0)	14.8 <sup>x</sup>	391.0(35.0)			4.5	5.0	459.0(272.0)	17.0	5.0	289.0(19.0)
<sup>x</sup> s; steady-state-värden utan skiftanden															
pålagd störning															
1	98.6	86.2	0	98.6	340.0										
2	0.0195	0.0220	0	0.0195	408.0										
3	5.0	3.8	0	5.0	68.0										
4	0.9	0.4	0	0.9	425.0										
5	1.0	1.1	0	1.0	170.0										
6	0	2.0	323.0	17.5	714.0										
7	15.0	18.6	323.0	18.0	714.0										
8	5.0	15.1	323.0	16.0	714.0										



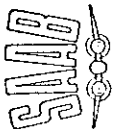
A

# Tabell

Avser	Tabell	Blad
	Bearbetad datum, sign	
	Kontrollerad datum, sign	Rapport nr
		Typ

Tabell 16 och 17

Kanal	Pålagd störning				Återhämtning											
	Begvärde	Översättning	Tid	Steady-state	Översättning	Tid	Steady-state	Tid	Översättning	Tid	Steady-state	Tid				
1	98.6	135.5	102.0	129.4	204.0(34.0)	3.5	2.34.1 <sup>x</sup>	408.0(68.0)	0.0238	22.1a	129.4	272.0(170.0)	95.5	34.0	98.6	119.0(17.0)
2	0.0195	0.0195	17.0	0.0240	238.0(68.0)	3.5	0.0420 <sup>x</sup>	408.0(68.0)	0.0238	22.1a	0.0240	289.0(170.0)	0.0235	3.4	0.0195	170.0(17.0)
3	5.0	6.3	34.0	5.4	204.0(68.0)	17.0	6.3	119.0(17.0)	4.8	153.0	5.4	272.0(170.0)	4.4	8.5	5.0	68.0(17.0)
4	0.9	1.0	102.0	0.9	221.0(34.0)		2.1	221.0(34.0)	0.8	204.0	0.9	326.0(204.0)	3.0	0	0.9	153.0(34.0)
5	1.0	0.8	68.0	0.9	187.0(119.0)	51.0	0.8 <sup>x</sup>	408.0(68.0)	1.1	170.0	0.9	323.0(221.0)	2.4	17.0	1.0	170.0(51.0)
6	0	1.5	51.0	0.3	238.0(153.0)		16.3 <sup>x</sup>	408.0(272.0)	0	170.0	0.4	306.0(238.0)	-0.5	17.0	0	136.0(68.0)
7	15.0	16.0	51.0	15.5	204.0(136.0)		25.0 <sup>x</sup>	408.0(272.0)	15.0	170.0	15.5	323.0(221.0)	14.6	17.0	15.0	170.0(25.0)
8	5.0	8.0	51.0	6.0	204.0(119.0)		14.5 <sup>x</sup>	408.0(68.0)	4.5	170.0	6.0	306.0(238.0)	3.5	17.0	5.0	221.0(25.0)
x slutvärde och ej steady-state-värde																
Pålagd störning													Återhämtning			
1	98.6	86.2	0	98.6	476.0(68.0)	17.0	98.6	85.0(34.0)								
2	0.0195	0.0220	0	0.0195	493.0(68.0)	0	0.0195	102.0(51.0)								
3	5.0	5.8	0	5.0	51.0(34.0)	0	5.0	102.0(34.0)								
4	0.5	0.4	0	0.5	578.0(374.0)	17.0	0.5	136.0(51.0)								
5	1.0	1.1	0	1.0	391.0(34.0)	0	1.0	119.0(34.0)								
6	0	20.6	238.0	16.9	561.0(442.0)	0	0	102.0(34.0)								
7	15.0	18.7	238.0	17.7	612.0(452.0)	13.6	15.0	136.0(68.0)								
8	5.0	15.2	238.0	14.8	527.0(34.0)	4.3	5.0	127.0(68.0)								



# Tabell

AVSER	Boarbetat datum, sign	Tabell	Blad
Tabell 18 ock 19	Kontrollerad datum, sign	Rapport nr	Typ

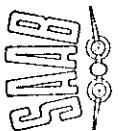
Kanal	Beg. värde	Övergång	Tid	Stansytav	Tid	Pålagd störning	Övergång	Tid	Steady-state	Tid	Övergång	Tid	Steady-state	Tid	Övergång	Tid	Steady-state	Tid	Övergång	Tid	Steady-state	Tid	
1	98.6	122.4	238.0	129.4	229.0	289.0 (84.0)			246.4 <sup>x</sup>	340.0 (136.0)			129.4	204.0 (153.0)			98.6	85.0 (17.0)					
2	0.0195	0.0185	17.0	0.0240	204.0 (68.0)	0.0220	0.0220	8.5	0.0370 <sup>x</sup>	240.0 (126.0)			0.0245	357.0 (170.0)	0.0260	3.4	0.0195	255.0 (17.0)					
3	5.0	6.1	34.0	5.5	232.0 (51.0)	5.4		17.0	6.3	136.0 (17.0)			5.3	340.0 (153.0)	4.3	8.5	5.0	340.0 (17.0)					
4	0.9	0.2	0	0.9	272.0 (170.0)				2.0 <sup>x</sup>	340.0 (51.0)			0.9	238.0 (153.0)	3.0	0	0.9	85.0 (17.0)					
5	1.0	0.6	85.0	0.8	374.0 (255.0)	0.6		85.0	0.7 <sup>x</sup>	340.0 (153.0)			0.9	408.0 (204.0)	1.3	17.0	1.0	340.0 (153.0)					
6	0	1.9	85.0	0.6	306.0 (221.0)				13.8 <sup>x</sup>	340.0 (272.0)			0.3	408.0 (187.0)	-0.5	17.0	0	357.0 (170.0)					
7	15.0	16.2	85.0	15.5	391.0 (323.0)				2.5 <sup>x</sup>	340.0 (282.0)			15.2	391.0 (338.0)	14.6	17.0	14.8	340.0 (282.0)					
8	5.0	8.8	68.0	6.5	374.0 (255.0)				14.5 <sup>x</sup>	340.0 (85.0)			5.5	409.0 (221.0)	3.3	17.0	5.0	323.0 (170.0)					
x ej steady-state-värde utan slutvärde																							
Pålagd störning												Återhämtning											
1	98.6	83.1	0	98.6	323.0 (34.0)	123.2	17.0	98.6	102.0 (24.0)	Återhämtning													
2	0.0195	0.0220	0	0.0190	340.0 (17.0)	0.0145	0	0.0195	119.0 (51.0)	Återhämtning													
3	5.0	3.8	0	5.0	51.0 (17.0)	8.5	0	5.0	119.0 (24.0)	Återhämtning													
4	0.5	0.4	0	0.5	391.0 (323.0)	2.6	17.0	0.5	102.0 (51.0)	Återhämtning													
5	1.0	1.1	0	1.0	340.0 (34.0)	0.6	0	1.0	85.0 (51.0)	Återhämtning													
6	0	18.8	459.0					0	85.0 (51.0)	Återhämtning													
7	15.0	18.2	459.0			15.9	68.0	15.0	136.0 (51.0)	Återhämtning													
8	5.0	15.0	459.0			4.5	68.0	5.0	153.0 (51.0)	Återhämtning													

# Tabell

## Tabell 20 och 21

Avser		Bearbetat datum, sign			Tabell			Blad									
		Kontrollerat datum, sign			Rapport nr			Typ									
<b>Pålagd störning</b>																	
Kanal	beg. värd	översläng	Tid	Steady-state	Tid	översläng	Tid	Steady-state	Tid	översläng	Tid						
1	100.2	137.1	221.0	131.5	510.0(510)	-	-	203.5	195.5	206.9	25.5	131.5	221.0(68)	-	-	100.2	51.0(170)
2	0.0198	0.0190	17.0	0.0242	340.0(102)	0.0231	13.6	0.0330	195.5	0.0341	42.5	0.0246	289.0(170)	0.0254	5.1	0.0198	425.0(221)
3	5.0	5.8	42.5	5.4	510.0(0)	6.3	34.0	6.2	102.0(0)	5.1	161.5	5.3	425.0(102)	4.5	13.6	5.0	255.0(153)
4	1.0	0.3	0	1.0	425.0(36)	-	-	2.0	170.0(76.5)	-	-	1.0	238.0(161.5)	2.9	0	1.0	68.0(25.5)
5	1.0	0.7	136.0	0.9	459.0(22)	0.7	68.0	0.8	187.0(85)	1.1	204.0	0.9	425.0(204)	1.3	40.8	1.0	510.0(240)
6	0	1.5	119.0	0.5	340.0	-	-	4.0	195.5	0	187.0	0.3	340.0(133)	-0.5	42.5	0	340.0
7	16.0	18.3	136.0	17.0	510.0(374)	-	-	25.0	195.5	16.4	204.0	16.8	425.0(221)	15.5	34.0	16.0	510.0(340)
8	5.0	8.3	119.0	6.5	510.0(240)	-	-	11.0	195.5	5.3	204.0	6.0	425.0(228)	3.8	34.0	5.0	425.0(255)
<b>Återhämtning</b>																	
<b>Pålagd störning</b>																	
1	100.2	87.6	0	100.2	850.0(34)	123.3	11.9	100.2	119.0(51)	-	-	-	-	-	-	-	-
2	0.0198	0.0180	34.0	0.0198	1020.0(51)	0.0160	0	0.0198	119.0(59.5)	-	-	-	-	-	-	-	-
3	5.0	4.1	0	5.0	510.0(8.5)	7.8	0	5.0	170.0(34)	-	-	-	-	-	-	-	-
4	1.0	0.4	8.5	1.0	595.0(170)	2.2	11.9	1.0	119.0(59.5)	-	-	-	-	-	-	-	-
5	1.0	1.2	10.2	1.0	136.0(51)	0.7	11.9	1.0	102.0(51)	-	-	-	-	-	-	-	-
6	0	18.5	595.0	17.5	1190.0(22)	-	-	0	68.0(25.5)	-	-	-	-	-	-	-	-
7	16.1	20.5	595.0	19.8	1360.0(25.5)	16.0	85.0	16.1	102.0(51)	-	-	-	-	-	-	-	-
8	5.0	-	-	15.0	355.0(34)	4.9	85.0	5.0	136.0(42.5)	-	-	-	-	-	-	-	-





## Tabell

Anvst	Bearbetad datum, sign		Tabell		Blod								
	Kontrollerad datum, sign	Typ	Rapport nr										
Tabell 22 och 23													
Återhämtning													
Kanal	Requärende	Översättn	Tid	Steady-state	Tid	Översättn	Tid	Steady-state	Tid	Översättn	Tid	Steady-state	Tid
1	50.1	67.3	153.0	50.1	289.0 (34.0)	103.3	238.0 (102.0)	65.7	255.0 (53.0)			50.1	85.0 (17.0)
2	0.0098	0.0093	17.0	0.0118	255.0 (68.0)	0.0165	238.0 (102.0)	0.0120	255.0 (170.0)	0.0125	3.4	0.0098	842.0 (17.0)
3	2.5	3.1	34.0	2.8	374.0 (51.0)	3.1	102.0 (17.0)	2.8	340.0 (102.0)	2.3	8.5	2.5	238.0 (17.0)
4	0.450	0.1	0	0.450	357.0 (136.0)	1.0	238.0 (68.0)	0.45	238.0 (170.0)	0.43	34.0	0.45	102.0 (17.0)
5	0.2	0.1	102.0	0.2	374.0 (187.0)	0.1	238.0 (102.0)	0.2	204.0	0.3	34.0	0.2	391 (187.0)
6	0	0.5	102.0	0.2	408.0 (222.0)	2.0	238.0 (187.0)	0.2	187.0	-0.1	17.0	0	204 (170.0)
7	15.0	16.5	102.0	15.9	442.0 (187.0)	25.0	238.0 (204.0)	15.5	187.0	14.8	17.0	15.0	438 (170.0)
8	2.5	5.0	102.0	3.6	510.0 (221.0)	7.0	238.0 (82.0)	3.0	187.0	2.0	17.0	2.5	459 (53.0)
sj steady-state-värde utan skiftvärde													
Återhämtning													
1	50.1	42.3	0	50.1	765.0 (34.0)	50.1	102.0 (51.0)						
2	0.0098	0.0110	0	0.0098	765.0 (34.0)	0.0098	119.0 (51.0)						
3	2.5	1.9	0	2.5	51.0 (17.0)	2.5	119.0 (34.0)						
4	0.450	0.15	0	0.45	765.0 (42.5)	0.45	119.0 (68.0)						
5	0.2	0.2	0	0.2	170.0 (51.0)	0.2	85.0 (51.0)						
6	0	4.5	595.0	4.4	1020.0 (255.0)	0	68.0 (51.0)						
7	15.0	19.3	595.0	19.0	935.0 (221.0)	15.0	68.0 (51.0)						
8	2.5	7.8	595.0	7.7	925.0 (51.0)	2.5	136.0 (51.0)						

# Tabell

AVSÖR		Boorbetad datum, sign		Tabell		Blad	
Tabell 24 och 25		Kontrollerad datum, sign		Rapport nr		Typ	
<b>pålagd störning</b>							
kanal	Reg. värde	översläng	Tid	Ständstyrka	Tid	översläng	Tid
1	50.1		255.0(34.0)	65.7	153.0(68.0)		
2	0.0098	0.0093	17.0	0.0115	153.0(85.0)		
3	2.5	3.7	34.0	2.8	153.0(17.0)	2.3	238.0
4	0.45	0.1	102.0	0.45	153.0(85.0)		
5	0.2		510.0(425.0)	0.2	85.0(34.0)		
6	0	0.4	119.0	0.3	153.0(85.0)		
7	15.0	16.5	119.0	16.1	153.0(126.0)		
8	2.5	4.5	119.0	4.0	153.0(37.0)	3.8	306.0
<b>Återhämtning</b>							
kanal	Reg. värde	översläng	Tid	Ständstyrka	Tid	översläng	Tid
1	50.1		680.0(51.0)	50.1	85.0(34.0)		
2	0.0095	0.0110	0	0.0098	119.0(51.0)		
3	2.5	1.9	0	2.5	102.0(34.0)		
4	0.45	0.2	0	0.45	85.0(51.0)		
5	0.2	0.2	0	0.2	255.0(51.0)		
6	0		765.0(235.0)	3.5	765.0(235.0)		
7	15.0		765.0(255.0)	18.0	765.0(255.0)		
8	2.5		765.0(51.0)	7.5	765.0(51.0)		
<b>pålagd störning</b>							
<b>Återhämtning</b>							
1	50.1	43.8	0	50.1	50.1		
2	0.0095	0.0110	0	0.0098	0.0095		
3	2.5	1.9	0	2.5	2.5		
4	0.45	0.2	0	0.45	0.45		
5	0.2	0.2	0	0.2	0.2		
6	0		765.0(235.0)	3.5	765.0(235.0)		
7	15.0		765.0(255.0)	18.0	765.0(255.0)		
8	2.5		765.0(51.0)	7.5	765.0(51.0)		
<b>pålagd störning</b>							
<b>Återhämtning</b>							
1	50.1		340.0(68.0)	50.1	340.0(68.0)		
2	0.0115	0.0125	0.0125	0.0115	374.0(204.0)		
3	2.8	2.3	238.0	2.8	408.0(85.0)		
4	0.45	1.5		0.45	323.0(255.0)		
5	0.2	0.1		0.2	272.0(255.0)		
6	0.3	-0.1		0.3	255.0(255.0)		
7	16.0	14.9		16.0	510.0(204.0)		
8	4.0	2.1		4.0	510.0(204.0)		

# Tabell

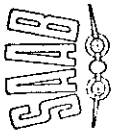
Avsör	Bearbetad datum, sign	Tabell	Blod
	Kontrollerad datum, sign	Report nr	Typ

Tabell 26 och 27

Kanal	Pålagd störning				Återhämtning											
	Beg. värt	Övertid	Störning	Tid	Övertid	Tid	Störning	Tid	Störning	Tid						
1	100.2	137.7	170.0	131.5	425.0(425)	-	241.0*	277.1(425)	245.4	51.0	131.5	187.0(187)	90.3	51.0	100.2	102.0(119)
2	0.0200	0.0195	13.6	0.0250	232.0(250)	0.0238	0.0385	277.1(425)	0.0397	68.0	0.0250	238.0(170)	0.0260	3.4	0.0200	68.0(25.5)
3	4.9	5.8	59.5	5.3	342.0(250)	6.5	6.2	102.0(3.4)	4.8	136.0	5.2	255.0(119)	4.3	15.3	4.9	59.5(25.5)
4	1.0	0.3	0	1.0	340.0(85.0)	-	2.0	102.0(51.0)	1.0	204.0	1.0	255.0(187)	2.9	0	1.0	55.0(51.0)
5	1.0	0.7	119.0	0.9	425.0(255)	0.7	0.8	255.0(119)	1.1	187.0	1.0	510.0(229)	1.3	28.9	1.0	510.0(255)
6	0	1.8	85.0	0.8	340.0	-	8.8*	277.1(204)	-	-	0	153.0(136)	-0.6	34.0	0	510.0
7	15.6	17.3	85.0	16.3	291.0(306.0)	-	25.0*	277.1(238)	15.6	187.0	16.0	510.0(255)	15.0	25.5	15.5	510.0(221)
8	4.9	8.5	85.0	6.0	510.0(340)	-	13.6*	277.1(119)	4.8	187.0	5.5	510.0(255)	3.4	25.5	5.0	510.0(221)
ej steady-state-värde utan slutvärde																
Pålagd störning																
1	100.2	87.6	0	100.2	272.0(255)	122.1	0	100.2	68.0(39)	0	100.2	68.0(39)				
2	0.0200	0.0185	25.5	0.0200	136.0(0)	0.0185	0	0.0200	85.0(51)	0	0.0200	85.0(51)				
3	4.8	4.0	0	4.9	170.0(85)	7.4	0	4.9	119.0(28)	0	4.9	119.0(28)				
4	1.0	0.4	0	1.0	342.0(204)	2.1	0	1.0	102.0(51)	0	1.0	102.0(51)				
5	1.0	1.2	13.6	1.0	119.0(255)	0.8	5.1	1.0	102.0(37.4)	5.1	1.0	102.0(37.4)				
6	0	-	-	14.3	425.0(187)	-	-	0	42.5(20.4)	-	0	42.5(20.4)				
7	15.5	-	-	18.1	391.0(187)	-	-	15.5	68.0(42.5)	-	15.5	68.0(42.5)				
8	4.8	-	-	14.5	204.0(22.1)	4.5	68.0	4.8	204.0(42.5)	68.0	4.8	204.0(42.5)				

# Tabell

Avsör		Boarbeta datum, sign		Tabell		Blod								
Tabell 28 och 29		Kontrollerad datum, sign		Rapport nr		Typ								
Kanal	Beg värde	Pålagd Störning				Återhämtning								
		Tid	Steady-state	Tid	Övergång	Tid	Steady-state	Tid	Övergång	Tid	Steady-state	Tid		
1	100.2	104.9	119.0	131.5	340.0(340)	-	408.0(119.0)	-	131.5	187.0(153.0)	98.6	34.0	100.2	68.0(8.5)
2	0.0195	0.0180	17.0	0.0240	221.0(58.0)	0.0220	408.0(156.0)	0.0410	0.0240	340.0(170.0)	0.0255	3.4	0.0195	170.0(17.0)
3	5.0	6.3	30.6	5.5	255.0(68.0)	6.8	102.0(0)	4.8	5.4	510.0(187.0)	4.3	8.5	5.0	136.0(17.0)
4	1.0	0.2	0	1.0	340.0(82.0)	-	85.0(34.0)	1.0	1.0	272.0(161.5)	3.0	0	1.0	51.0(5.3)
5	1.0	0.7	102.0	0.9	340.0(255.0)	0.63	374.0(221.0)	1.1	1.0	425.0(306.0)	1.3	20.4	1.0	425.0(255.0)
6	0	2.0	102.0	0.5	425.0	-	408.0(170.0)	-	0	153.0(126.0)	-0.5	8.5	0	255.0
7	14.8	15.9	85.0	15.3	425.0(255.0)	-	408.0(57.0)	14.8	15.0	425.0(306.0)	14.5	17.0	14.8	425.0(340.0)
8	5.0	9.0	68.0	6.5	425.0(255.0)	-	408.0(8.0)	4.5	6.0	595.0	3.5	13.6	5.0	425.0(340.0)
		Pålagd Störning				Återhämtning								
1	100.2	84.5	10.2	100.2	340.0(340)	131.5	68.0(34.0)							
2	0.0195	0.0170	25.5	0.0195	340.0(57.5)	0.0140	85.0(51.0)							
3	5.0	4.4	0	5.0	85.0(2.5)	4.1	85.0(25.5)							
4	1.0	0.3	11.9	1.0	340.0(221.0)	2.8	68.0(42.5)							
5	1.0	1.3	10.2	1.0	170.0(51.0)	0.6	170.0(94.0)							
6	0	21.8	425.0	19.5	850.0(459.0)	-	51.0(25.5)							
7	14.8	18.5	425.0	18.0	850.0(459.0)	14.7	102.0(34.0)							
8	5.0	15.4	425.0	15.0	850.0(459.0)	4.5	102.0(51.0)							



# Tabell

Kanal	Pålagd störning				Återhämtning				
	Begränsade	Överskåning	Tid	Störstyrka	Tid	Överskåning	Tid	Störstyrka	
1	98.6	132.4	34.0	129.4	187.0(17.0)	95.5	17.0	98.6	51.0(17.0)
2	0.0200			0.0250	85.0(17.0)			0.0200	51.0(17.0)
3	5.0	6.0	17.0	5.3	102.0(34.0)	4.5	8.5	5.0	34.0(0)
4	1.0	0.3	0	1.0	102.0(17.0)	3.0	0	1.0	51.0(17.0)
5	1.0			1.0	0(0)			1.0	0(0)
6	0	0.4	17.0	0	85.0(51.0)	-0.3	8.5	0	34.0(17.0)
7	15.0	15.3	17.0	15.2	85.0(17.0)	14.9	8.5	15.0	34.0(17.0)
8	5.0	6.5	17.0	5.5	85.0(34.0)	4.5	8.5	5.0	51.0(0)
1	98.6	126.3	17.0	123.2	68.0(17.0)			98.6	51.0(17.0)
2	0.0200			0.0240	85.0(17.0)			0.0200	51.0(17.0)
3	5.0	6.0	8.5	5.3	85.0(17.0)	4.5	8.5	5.0	34.0(0)
4	1.0	2.6	17.0	2.4	85.0(17.0)	0.8	8.5	1.0	51.0(17.0)
5	1.0			1.0	0(0)			1.0	0(0)
6	0	0.4	17.0	0	51.0(34.0)	-0.1	8.5	0	34.0(17.0)
7	15.0	15.3	17.0	15.2	51.0(17.0)			15.0	34.0(17.0)
8	5.0	6.0	17.0	5.3	68.0(17.0)	2.0	8.5	5.0	51.0(0)

Tabell 33.1 och 33.2

Avser

Blod

Typ

Tabell

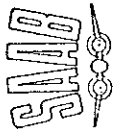
Rapport nr

Bearbetad datum, sign

Kontrollerad datum, sign

Återhämtning

Pålagd störning



# Tabell

Avser

Tabell 34

Boarbetat datum, sign

Tabell

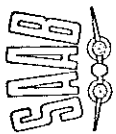
Blad

Kontrollerad datum, sign

Rapport nr

Typ

Kanal	Reg. vinkel	Översläng	Tid	Steady-state	Översläng	Tid	Steady-state	Tid	Översläng	Tid	Steady-state	Tid	Översläng	Tid	Steady-state	Tid	Översläng	Tid	Steady-state	Tid		
1	98.6	135.5	34.0	129.4	85.0 (17.0)	85.0 (17.0)	29.7	459.0 (68.0)	4.5	102.0	129.4	153.0 (102.0)	0	102.0	0	15.2	136.0 (102.0)	4.5	0	0	98.6	51.0 (17.0)
2	0.0200			0.0250	68.0 (34.0)	68.0 (34.0)	0.0480	459.0 (68.0)			0.0250	136.0 (102.0)			0		136.0 (102.0)	4.5	0	0	0.0200	34.0 (17.0)
3	5.0	6.0	17.0	5.3	85.0 (34.0)	6.8	6.1	136.0 (102.0)	6.8	17.0	5.3	136.0 (102.0)		102.0	5.3	15.2	136.0 (102.0)	4.5	3.4	0	5.0	34.0 (17.0)
4	1.0	0.3	0	1.0	68.0 (17.0)		0.2	119.0 (17.0)	0.1	119.0	0.1	170.0 (119.0)		119.0	0.1	15.2	136.0 (102.0)	0.3	0	0	0.1	51.0 (17.0)
5	1.0			1.0	0 (0)		1.0	0 (0)			1.0	0 (0)			1.0	170.0 (102.0)				1.0	0 (0)	
6	0	0.3	17.0	0	68.0 (34.0)		52.5	459.0 (204.0)			0	136.0 (102.0)			0	15.2	136.0 (102.0)	-0.3	8.5	0	0	34.0 (17.0)
7	15.0	15.3	17.0	15.2	68.0 (17.0)		2.2.5	459.0 (357.0)			15.2	136.0 (102.0)			15.2	15.2	136.0 (102.0)	0.5	8.5	0	15.0	34.0 (17.0)
8	5.0	0.6	17.0	5.5	85.0 (34.0)		1.5	459.0 (85.0)	0.5	102.0	0.6	170.0 (102.0)		102.0	0.6	170.0 (102.0)		0.5	8.5	0	0.5	51.0 (0)



# Tabell

Avser

Tabell 35.1, 35.2

Bearbetad datum, sign

Tabell

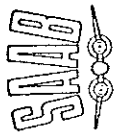
Blod

Kontrollerad datum, sign

Rapport nr

Typ

Kanal	Pålagd störning				Återhämtning				
	Beg. värde	överslag	Tid	Störstyrka	Tid	överslag	Tid	Störstyrka	Tid
1	98.6	80.1	0	98.6	85.0(17.0)	133.2	0	98.6	34.0(17.0)
2	0.0200	0.0130	8.5	0.0200	102.0(17.0)	0.0205	8.5	0.0200	51.0(0)
3	5.0	4.0	0	5.0	85.0(17.0)	6.3	0	5.0	51.0(17.0)
4	1.0	0.2	0	1.0	85.0(34.0)	2.4	0	1.0	51.0(17.0)
5	1.0			1.0	0(0)			1.0	0(0)
6	0	3.1	17.0	2.5	85.0(34.0)			0	34.0(17.0)
7	15.0	15.5	17.0	15.3	85.0(17.0)			15.0	34.0(17.0)
8	5.0	10.5	17.0	14.0	85.0(17.0)	4.8	17.0	5.0	68.0(17.0)
1	98.6	61.6	8.5	98.6	255.0(68.0)	215.6	0	98.6	68.0(17.0)
2	0.0200	0.0130	17.0	0.0200	272.0(85.0)	0.0240	17.0	0.0200	51.0(17.0)
3	5.0	3.3	0	5.0	255.0(17.0)	10.3	0	5.0	51.0(17.0)
4	1.0	0	0	1.0	289.0(87.0)	6.2	0	1.0	68.0(34.0)
5	1.0			1.0	0(0)			1.0	0(0)
6	0	23.8	102.0	16.3	340.0(70.0)			0	34.0(17.0)
7	15.0	19.5	102.0	17.7	374.0(70.0)			15.0	51.0(17.0)
8	5.0	15.5	102.0	15.0	374.0(84.0)	4.5	17.0	5.0	68.0(17.0)



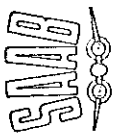
# Tabell

Avser	Bearbetad datum, sign		Tabell		Blad					
	Kontrollerad datum, sign	Rapport nr	Typ							
	Tabell 35.3									
Kanal	Reg-värde	Översättning	Tid	Steady-st.-v.	Tid	Översättning	Tid	Steady-st.-v.	Tid	
1	98.6			295.7 <sup>x</sup>	17.0	92.4	34.0	98.6	68.0 (34.0)	
2	0.000			0.0480	17.0	0.0190	51.0	0.0200	68.0 (34.0)	
3	5.0	7.8	17.0	6.1	119.0	3.8	34.0	5.0	68.0 (51.0)	
4	1.0			0	0.	0.6	34.0	1.0	68.0 (51.0)	
5	1.0			1.0	0			1.0	0 (0)	
6	0			22.5 <sup>x</sup>	170.0	-0.6	34.0	0	68.0 (51.0)	
7	15.0			25.0 <sup>x</sup>	170.0	14.7	34.0	15.0	68.0 (51.0)	
8	5.0			15.5 <sup>x</sup>	170.0	3.8	34.0	5.0	68.0 (51.0)	
	<sup>x</sup> ej steady statevärde utan slutvärde									



# Tabell

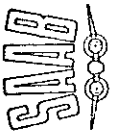
AVSER		Bearbetad datum, sign				Tabell				Blad						
		Kontrollerad datum, sign		Rapport nr		Tid		översikt		Steady state	Tid					
Tabell 36.1, 36.2 och 36.3																
		Pålagd störning				Återhämtning										
Kanal	Begynnelse översikt	Tid	Steady state	Tid	översikt	Tid	Steady state	Tid	översikt	Tid	Steady state	Tid	översikt	Tid	Steady state	Tid
1	98.56	135.52	153.0	123.2	374.0	51.0	17.0	98.56	51.0	17.0						
H	1.0	0.6	102.0	0.7	125.0	20.0	1.2	34.0	1.0	476.0	136.0					
1	98.56	126.3	51.0	123.2	170.0	17.0	98.56	51.0	17.0							
H	1.0	0.6	68.0	0.7	574.0	119.0	1.1	34.0	1.0	459.0	102.0					
					Pålagd störning				Återhämtning							
1	98.56	135.52	153.0	123.2	408.0	64.0	252.6	391.0	153.0	129.4	187.0	136.0			98.56	51.0
H	1.0	0.6	102.0	0.7	391.0	127.0	0.3	187.0	85.0	0.8	170.0	258.0	1.05	34.0	1.0	510.0



# Tabell

Avsät		Bearbetad datum, sign			Tabell			Blad			
		Tabell			Rapport nr			Typ			
					Kontrollerad datum, sign						
		Pålagd stämning			Återhämtning						
Kanal	Reg.värde	Överläng	Tid	Steady-state	Tid	Överläng	Tid	Steady-state	Tid	Överläng	Tid
1	98.6	92.4	0	98.6	68.0(0)	104.7	0	98.6	68.0(0)		
4	1,0	1,1	17.0	1,0	119.0(34)	0,9	17.0	1,0	102.0(34)		
1	98.6	86.2	0	98.6	221.0(17)	98.6	17.0	98.6	102.0(34)		
4	1,0	1,3	17.0	1,0	374.0(85)	0,5	34.0	1,0	102.0(51)		
1	98.6			194.0 <sup>x</sup>	170.0(19)			98.6	85.0(34)		
4	1,0			0,3 <sup>x</sup>	170.0(34)	1,2	51.0	1,0	51.0(70)		
1	98.6			67.8	102.0(34)	101.6	102.0	98.6	107.0(34)		
4	1,0	2,1	68.0	1,6	58.0(34)	0,7	102.0	1,0	54.0(34)		
		x ej steady-state-värden utan slutvärden									

Tabell 36.4, 36.5, 36.6 och 36.7



# Tabell

Avser

Bearbetad datum, sign

Blad

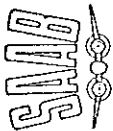
Typ

Rapport nr

Kontrollerad datum, sign

## Tabell 37 och 38

Kanal	Pålagd störning				Återhämtning			
	Begynnande	översläng	Tid	Störstyrka	översläng	Tid	Störstyrka	Tid
1	100.2		76.5(51.6)	150.2			100.2	34.0(8.5)
2	0.0198							
3	5.0		102.0(25.5)	6.9			5.0	34.0(6.8)
4	1.0	9.2	85.0(59.5)	1.0	3.0	0	1.0	34.0(27.2)
5	10.0							
6	0		85.0	3.4			0	34.0
7	15.1		76.5(34.0)	15.9			15.1	34.0
8	5.0		85.0(25.5)	7.2			5.0	34.0(8.5)
1	100.2		51.0(5.1)	129.9			100.2	51.0(5.1)
2	0.0198							
3	5.0		51.0(5.1)	6.5			5.0	51.0(5.1)
4	1.0		34.0(11.9)	2.4			1.0	34.0(18.7)
5	1.0							
6	0		34.0(25.5)	2.5			0	34.0(25.5)
7	15.1		51.0(10.2)	15.7			15.1	51.0(10.2)
8	5.0		34.0(8.5)	6.5			5.0	34.0(8.5)



# Tabell

Avser

Boarbetad datum, sign

Tabell

Blod

Kontrollerad datum, sign

Rapport nr

Typ

## Tabell 41

Kanal	Regvärde	översättning	Tid	standard-v	Tid	översättning	Tid	standard-v	Tid	standard-v	Tid
1	100.2	62.6	0	100.2	68.0(187)	153.4	3.4	100.2	34.0(119)		
2	0.0198				-						
3	5.0	3.1	0	5.0	59.5(187)	8.9	0	5.0	42.5(102)		
4	1.0	-0.4	0	1.0	68.0(374)	3.6	0	1.0	42.5(187)		
5	1.0				-						
6	0			15.0	51.0(204)			0	34.0(119)		
7	15.1			16.3	42.5(187)			15.1	42.5(3.6)		
8	5.0			14.9	59.5(22.1)			5.0	34.0(11.9)		

# Tabell

Avser

Tabell 412 och 413

Bearbetad datum, sign

Tabell

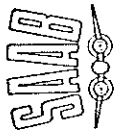
Blad

Kontrollerad datum, sign

Report nr

Typ

kanal	Pålagd störning				Återhämtning				
	Begvärde	överslag	Tid	Störstyrku	Tid	överslag	Tid	Störstyrku	
1	100.2	159.6	25.5	150.2	59.5(7.0)	95.5	17.0	100.2	42.5(5.1)
2	0.0198	0.0274	27.2	0.027	59.5(5.5)	0.0194	20.4	0.0198	42.5(6.8)
3	5.0	5.5	10.2	5.0	42.5(0)	4.4	5.1	5.0	34.0(11.9)
4	1.0	0.3	0	1.0	25.5(7.0)	3.0	0	1.0	34.0(7.0)
5	1.0								
6	0	1.0	11.9	0.3	42.5	-1.0	6.8	0	34.0
7	15.1	15.5	22.1	15.4	51.0(6.8)	14.9	11.9	15.1	34.0(17.0)
8	5.0	5.5	11.9	5.3	51.0(13.6)	4.4	5.1	5.0	34.0(13.6)
1	100.2	131.8	13.6	129.0	34.0(5.1)	94.2	17.0	100.2	42.5(6.8)
2	0.0198	0.0254	0	0.0250	34.0(6.8)	0.0197	22.1	0.0198	42.5(6.8)
3	5.0	5.5	6.8	5.0	25.5(8.5)	4.5	5.1	5.0	34.0(6.8)
4	1.0	2.6	13.6	2.4	34.0(6.8)	0.8	13.6	1.0	51.0(5.5)
5	1.0		-						
6	0	1.3	6.8	0.3	25.5	-1.0	6.8	0	34.0
7	15.1	15.4	10.2	15.3	34.0(5.1)	15.0	10.2	15.1	34.0(11.9)
8	5.0	5.7	6.8	5.1	25.5(8.5)	4.5	6.8	5.0	25.5(8.5)



# Tabell

AVSER

Bearbetat datum, sign

Tabell

Blad

Tabell 44 och 45

Kontrollerad datum, sign

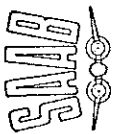
Report nr -

Typ

## Återhämtning

## Pälagd störning

kanal	Regvärde	översättning	Tid	Steady-state	Tid	översättning	Tid	Steady-state	Tid	översättning	Tid	Steady-state	Tid	översättning	Tid	Steady-state	Tid
1	100.2	159.6	25.5	150.2	59.5	17.0	59.5	136.8	34.0	137.7	59.5	100.2	17.0	95.5	100.2	42.5	51.0
2	0.0198	0.0274	27.2	0.0270	59.5	20.4	0.0432	0.0267	34.0	0.0270	59.5	0.0198	20.4	0.0194	0.0198	42.5	51.0
3	5.0	5.5	10.2	5.0	42.5	8.5	5.2	4.7	6.8	5.0	42.5	5.0	5.1	4.4	5.0	34.0	11.9
4	1.0	0.3	0	1.0	25.5	23.9	2.4	1.0	34.0	1.0	51.0	1.0	0	3.0	1.0	34.0	17.0
5	1.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	0	1.0	11.9	0.3	42.5	8.5	1.5	-1.3	8.5	-0.8	42.5	-1.0	6.8	-1.0	0	34.0	17.0
7	15.1	15.5	20.4	15.4	51.0	20.4	16.1	15.4	25.5	15.4	34.0	14.9	11.9	14.9	15.1	34.0	17.0
8	5.0	5.5	11.9	5.3	51.0	10.2	6.0	5.0	15.3	5.3	42.5	4.4	5.1	4.4	5.0	34.0	13.6
Återhämtning																	
Pälagd störning																	
1	100.2	75.1	0	100.2	51.0	0	100.2	12.8	0	100.2	34.0	10.2	0	0	0	0	0
2	0.0198	0.0173	10.2	0.0198	51.0	6.8	0.0198	0.0224	6.8	0.0198	34.0	6.3	0	0	0	0	0
3	5.0	3.8	0	5.0	42.5	0	5.0	6.3	0	5.0	34.0	0	0	0	0	0	0
4	1.0	-0.2	0	1.0	59.5	0	1.0	2.4	0	1.0	51.0	0	0	0	0	0	0
5	1.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	0	8.1	18.7	7.5	42.5	15.3	0	-0.5	15.3	0	34.0	0	0	0	0	0	
7	15.1	15.8	20.4	15.7	51.0	17.0	15.1	15.0	17.0	15.1	42.5	14.9	11.9	14.9	15.1	34.0	17.0
8	5.0	10.4	20.4	10.0	42.5	15.3	5.0	4.7	15.3	5.0	25.5	4.4	5.1	4.4	5.0	34.0	13.6



# Tabell

Avser

Tabell 46

Boarbetat datum, sign Tabell Blad

Kontrollerad datum, sign Rapport nr Typ

Kanal	Begvärde	Översling	Tid	Standard-v	Tid	Översling	Tid	Standard-v	Tid	Begvärde	Översling	Tid	Standard-v	Tid	Begvärde	Översling	Tid	Standard-v	Tid	
1	100.2	62.0	0	100.2	59.5(87)	159.6	0	100.2	42.5(85)											
2	0.0198	0.056	11.9	0.0198	62.0(85)	0.0259	5.1	0.0198	42.5(119)											
3	5.0	3.1	0	5.0	51.0(85)	7.8	0	5.0	42.5(170)											
4	1.0	-0.5	0	1.0	68.0(125)	4.0	0	1.0	42.5(146)											
5	1.0	-	-																	
6	0	16.8	22.1	15.0	68.0(125)	-0.8	13.6	0	34.0(68)											
7	15.1	16.5	15.3	16.3	51.0(170)	14.9	13.6	15.1	34.0(103)											
8	5.0	16.1	22.1	14.9	68.0(102)	4.5	13.6	5.0	34.0(103)											

# Tabell

Avsör

Bearbetad datum, sign

Tabell

Blod

Tabell 47 och 48

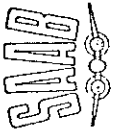
Kontrollerad datum, sign

Rapport nr

Typ

kanal	Pålagd stämning					Återhämtning				
	Begärda	Överläng	Tid	Storlek	Tid	Överläng	Tid	Storlek	Tid	
1	100.2	144.0	391.0	137.7	850.0(36)	98.9	42.5	100.2	68.0(18.7)	
2	0.0198	0.0274	391.0	0.0268	850.0(36)	0.0379	5.1	0.0198	51.0(28.9)	
3	5.0	5.4	13.6	5.3	42.5(0)	4.2	20.4	5.0	25.0(34.0)	
4	1.0	0.2	0	1.0	238.0(53.0)	2.0	0	1.0	85.0(22.1)	
5	1.0	0.6	187.0	0.9	510.0(68.0)	1.5	34.0	1.0	510.0(34.0)	
6	0	3.0	187.0	1.0	850.0	-1.3	34.0	0	255.0	
7	15.0	19.8	187.0	15.9	765.0(34.0)	14.3	28.9	15.0	425.0(34.0)	
8	5.0	9.7	187.0	6.5	630.0(50.0)	2.9	28.9	5.0	425.0(34.0)	
1	100.2	131.5	204.0	128.3	850.0(55)	98.6	51.0	100.2	170.0(53)	
2	0.0198	0.0189	5.1	0.0250	136.0(42)	0.0259	5.1	0.0198	51.0(27.9)	
3	5.0	5.6	8.5	5.1	340.0(0)	4.4	18.7	5.0	170.0(30.6)	
4	1.0	2.5	187.0	2.4	425.0(51.0)	1.0	42.5	1.0	510.0(20.4)	
5	1.0	1.0	102.0	0.9	510.0(28.9)	1.4	37.4	1.0	425.0(34.0)	
6	0	2.5	102.0	0.6	180.0	1.3	28.9	0	340.0	
7	15.0	17.2	85.0	15.6	680.0(37.0)	14.4	28.9	15.0	425.0(34.0)	
8	5.0	9.0	85.0	6.0	510.0(37.0)	3.3	25.5	5.0	510.0(27.0)	





# Tabell

Avsnr	Bearbetad datum, sign		Tabell		Blad								
	Kontrollerad datum, sign				Rapport nr		Typ						
<b>Tabell 49 och 50</b>													
Pålagd störning													
Levnstl	Regnerande övergång	Tid	Ständighet	Tid	övergång	Tid	Ständighet	Tid	övergång	Tid			
1	100.2	144.0	391.0	137.7	850.0(765)	-	172.2	93.5	-	340.0(322)	34.0	100.2	68.0(17)
2	0.0198	0.0274	391.0	0.0222	850.0(93.5)	0.0259	0.0320	93.5	-	891.0(238.0)	0.0272	0.0198	44.2(22.2)
3	5.0	5.4	13.6	5.3	42.5(10)	5.5	5.4	93.5	-	255.0(0)	4.2	5.0	68.0(34.0)
4	1.0	0.2	0	1.0	238.0(152.0)	-	1.4	93.5	-	357.0(22.0)	2.9	1.0	85.0(22.4)
5	1.0	0.6	187.0	0.9	850.0(68.0)	-	0.4	93.5	1.0	510.0(40.0)	1.5	1.0	56.0(39.0)
6	0	3.0	187.0	1.0	250.0	-	6.3	93.5	0	510.0(485.0)	-1.3	0	425.0(340.0)
7	15.0	17.8	187.0	15.9	765.0(61.0)	-	22.3	93.5	15.3	510.0(455.0)	17.3	15.0	510.0(529.0)
8	5.0	9.7	187.0	6.5	650.0(510.0)	-	15.5	93.5	5.5	510.0(204.0)	5.8	5.0	56.0(39.0)
Pålagd störning													
Återhämtning													
Levnstl	Regnerande övergång	Tid	Ständighet	Tid	övergång	Tid	Ständighet	Tid	övergång	Tid			
1	100.2	92.3	0	100.2	68.0(0)	105.5	100.2	51.0(0)					
2	0.0198	0.0187	17.0	0.0198	102.0(0)	0.0210	0.0198	68.0(0)					
3	5.0	4.3	0	5.0	20.4(5.1)	5.8	5.0	68.0(5.1)					
4	1.0	0.6	0	1.0	85.0(51.0)	1.3	1.0	85.0(51.0)					
5	1.0	1.2	0	1.0	85.0(51.0)	0.9	1.0	85.0(51.0)					
6	0	-	-	3.0	68.0(51.0)	-	0	34.0(25.5)					
7	15.0	-	-	15.6	68.0(17.0)	-	15.0	42.5(20.4)					
8	5.0	-	-	9.8	63.0(17.0)	-	5.0	51.0(17.0)					

# Tabell

Avsar

Tabell 51 och 52

Bearbetad datum, sign

Tabell

Blod

Kontrollerad datum, sign

Rapport nr

Typ

kanal	Pålagd störning				Återhämtning				
	Reg-värde	översläng	Tid	Steady-state	Tid	översläng	Tid	Steady-state	Tid
1	100.2	87.0	3.4	100.2	85.0(70)	112.7	5.1	100.2	51.0(22.1)
2	0.0193	0.0225	0	0.0198	102.0(25.5)	0.0170	0	0.0198	102.0(5.1) <sup>204</sup>
3	5.0	3.8	0	5.0	51.0(8.5)	6.5	0	5.0	85.0(8.5)
4	1.0	0.4	0	1.0	119.0(88.0)	1.5	0	1.0	85.0(42.5)
5	1.0	1.2	0	1.0	65.0(34.0)	0.8	0	1.0	51.0(25.5)
6	0	-	-	6.3	85.0(34.0)	-	-	0	42.5(11.9)
7	15.0	-	-	16.3	85.0(42.5)	-	-	15.0	68.0(34.0)
8	5.0	-	-	15.0	85.0(34.0)	-	-	5.0	68.0(30.6)
1	100.2	-	-	147.1	119.0	-	-	-	-
2	0.0198	0.0190	5.1	0.0270	119.0	-	-	-	-
3	5.0	5.6	15.3	5.4	119.0	-	-	-	-
4	1.0	-	-	0	119.0	-	-	-	-
5	1.0	-	-	0.4	119.0	-	-	-	-
6	0	-	-	6.3	119.0	-	-	-	-
7	15.0	-	-	23.5	119.0	-	-	-	-
8	5.0	-	-	15.5	119.0	-	-	-	-



- Ref. 1. E.B. Reeve, Arthur C. Guyton; Physical Bases of Circulatory Transport: Regulation and Exchange, sid 180 - 193, Long-Term Regulation of the Circulation, W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, 1967.
- Ref. 2. Arthur C. Guyton, Textbook of Medical Physiology, W.B. Saunders Company, Philadelphia, London.
- Ref. 3. Communications of the ACM, Volume 9, number 2, February, 1966, sid. 113 - 116: Abbas I Abdel Karim, The Stability of the Fourth Order Runge-Kutta Method for Solution of Systems of Differential Equations.

## KAP V SIMULERINGSTEKNIK

Vad menar man med "att simulera"? I vidaste bemärkelse kan man definiera det som: Att utveckla och använda modeller av ett system för att därigenom studera dess beteende.

Systemen ifråga kan hänföras till endera av två typer: diskreta och kontinuerliga, beroende på vad man vill studera hos dem.

Vid diskreta system är man främst intresserad av händelser. Till sådana system approximeras ofta verkstäder, hamnanläggningar, militära operationer m.m. För analys av system, som kan approximeras på detta sätt, använder man i allmänhet digitala kalkylatorer och ett diskret simuleringspråk, t.ex. Prosim, GPSS, Simscrip, Simula.

Vid kontinuerliga system är man intresserad av finstrukturen hos det dynamiska förloppet, och simuleringsmodellen är till väsentlig del baserad på differentialekvationer. För analys av sådana system använder man i stor utsträckning analogi-kalkylatorer (om analog/digitala hybrider). System av detta slag kan emellertid ofta med fördel studeras på digitalkalkylatorer och för detta ändamål använder man lämpligen kontinuerliga simuleringspråk t.ex. DSL, CSMP, Partner, COBLOC, MIMIC.

Vid medicinska simuleringar torde man i de flesta fall kunna specificera systemen som kontinuerliga och dynamiska. Man ställs då inför valet att utföra simuleringarna med hjälp av analogi- eller digitalkalkylator. Att välja den lämpligaste vägen tycks ofta vara svårt men några viktiga faktorer följer nedan.

Finns det i modellen krav på att beräkningen skall göras i reell tid måste ofta analogikalkylator användas. Det är också lättare att ansluta yttre försöksutrustning till en analogi- än en digitalkalkylator, bl.a. beroende på, att analogikalkylatorn använder kontinuerliga spänningar, som går lätt att överföra. En digitalkalkylator erfordrar ofta analog- digital- och digital-analogomvandlare.

Analogikalkylatorn är överlägset bäst vid integrationsoperationer, medan olineariteter lämpar sig bättre att behandla i en digitalkalkylator. Det sistnämnda beror bl.a. på kostnaden att utrusta en analogikalkylator med tillräckliga resurser för realiserande av olineariteter.

Fig. 1 nedan visar inköpskostnaderna för en analogi- respektive digitalkalkylator som funktion av simuleringsmodellens omfång

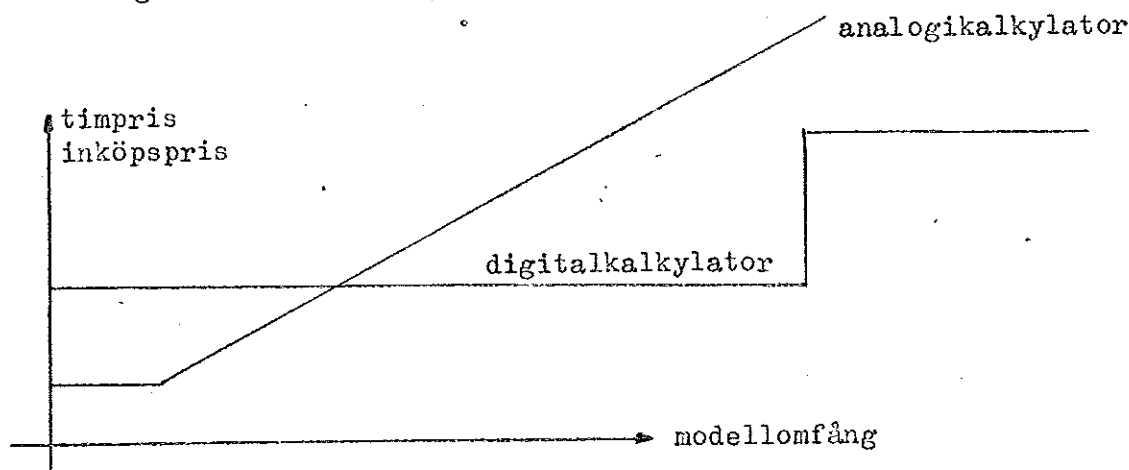


Fig. 1

Sannolikheten för ödesdigert komponentfel är för en digitalkalkylator i stort sett oberoende av modellens omfång. Vid användning av analogikalkylator stiger emellertid denna sannolikhet kraftigt med systemets storlek.

Ett kvantitativt dåligt resultat vid användande av analogikalkylator kan också bero på att variablerna skalats olämpligt.

En analogikalkylator, med erforderlig utrustning för simulering av modeller av vår storleksordning, kostar ca 150 kr/h och en digitalkalkylator, med den utrustning MIMIC kräver, ca 1500 kr/h. Simulering med hjälp av analogikalkylator fordrar i försöksförberedelser ganska mycket maskintid, medan däremot marginalkostnaden för ytterligare försök är ganska låg.

System, vars uppförande är okända, simuleras med fördel på analogikalkylator, som medför möjligheter till mera intim "konversation" med maskinen och omedelbar kontroll av systemen.

Digital behandlingsteknik förutsätter också tillgång till goda plotrutiner. Beträffande digitalprogrammeringen, se appendix.

Den digitala programmeringen

De digitala programmen är skrivna i det analogmaskinorienterade språket MIMIC, om vilket en orientering finns på nästa sida. Beträffande en fullständig redogörelse för MIMIC hänvisas till ref. 1. Programmen har körts på IBM 7090 och plottats med hjälp av 360-plotter.

Den plottrutin vi använt oss, av finns ej behandlad i ref. 1, beroende på att den helt nyligen konstruerades av civilingenjör Alan McLean, Saab, Linköping, Plottrutinen PLO(A,B,C,D,E,F) finns behandlad på sid. .

- Ref. 1. Sansom, Fredrick, J and Petersen, Harry, E:  
MIMIC Programming Manual, Systems Engineering Group; Aeronautical Systems Division, United States Air Force Systems Command, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio. Technical Report SEG-TR-67-31.
- Ref. 2. The SCi Continous System Simulation Language (CSSL), Simulation, December, 1967.

### Orientering om simuleringsprogrammet MIMIC

Den aktuella tekniska utvecklingen ställer stora krav på snabb och exakt formulering av problem, vilka skall lösas med hjälp av digitalkalkylatorer. Teknikens mångsidighet tillsammans med ovan angivna krav implicerar förbättrade och mer avancerade programmeringsspråk. Dessa språkformer kan mycket väl bygga på procedurspråk som Fortran eller Algol.

De särskilda anordningar, som behövs för att underlätta studier av dynamiken hos kontinuerliga system, har lett till att mer än 23 olika kontinuerliga programmeringsspråk har utvecklats under de senaste åren. Ett av de nyaste och enligt expertisen mest sofistikerade av dessa språk heter MIMIC. Det har utvecklats vid Wright-Patterson Air Force Base av herrarna Petersen och Sansom och är avsett att användas på IBM 7090/7094.

Man kan särskilja flera olika nivåer av programmeringsspråk. Den lägsta nivån är maskinspråk, som man var hänvisad till på Besk och Sara för 10 år sedan. Denna nivå kan jämföras med småskolan, där man har de fyra elementära räknesätten att tillgå. Assemblyspråk som DAC samt mera problemnära språk som Fortran och Algol motsvarar sekundärskolan, där man har lärt sig använda trigonometriska och andra funktioner. Mimic, slutligen, kan sägas motsvara högskolenivån, där man även löser differentialekvationer.

Det är givetvis möjligt att skriva program t.ex. i Fortran för att lösa samma problem som man använder MIMIC till. Detta innebär emellertid att man måste programmera integration explicit samt att man måste vara mycket försiktig så att integratorerna uppdateras i lämplig ordning samt att programmet sorteras så att alla instorheter till operationer finns tillgängliga vid rätt tidpunkt. Vid stora system är det dessutom lätt att få algebraiska loopar, vilket är olämpligt ur stabilitetssynpunkt på analogmaskin och kan omöjliggöra lösning på siffermaskin. Allt detta tar MIMIC hand om.

MIMIC är mycket enkelt att använda och kräver inga nämnvärda förkunskaper i programmering, vare sig för siffermaskiner eller analogmaskiner. Programmet kan skrivas direkt från ekvationsunderlaget eller, om så är lämpligt, från ett blockschema eller analogkopplingschema. Tid- och amplitudskalning behöver man inte tänka på.

Det stora antal språk, som utvecklats inom detta speciella problemområde, har givit upphov till standardiseringsförsök. Enligt ref. 2 borde det ideala språkets specifikationer bl.a. vara följande:

A. Användbarhetsområden:

1. Digital simulering av tidsmässigt parallella system.
2. Digital programmering av hybridproblem.
3. Möjligheter till kontroll av lösningar på en hybrid- eller analogkalkylator.
4. Kommunikationsspråk.

B. Lämpliga programmerare:

1. Ingenjör eller vetenskapsman, som arbetar med ett problem men som inte är insatt i digital datateknik.
2. Utbildad digitalsystemprogrammerare.

C. Lämpliga digitalkalkylatorer:

1. Alla "general-purpose"-digitalkalkylatorer.



AJAX - EFN SOURCE STATEMENT - IFN(S) -

02

```

SUBROUTINE MPLO(A,B,C,D,E,F)
C THIS IS A GENERAL-PURPOSE PLOT PROGRAM FOR MIMIC
C
C THE FIRST ARGUMENT A IS THE X-VARIABLE
C THE SECOND ARGUMENT B IS THE Y-VARIABLE
C THE THIRD ARGUMENT C IS 0.0 FOR A STRIP PLOT
C                               0.N FOR A PAGE PLOT WITH AUTOMATIC SCALING
C                               M.N FOR A PAGE PLOT WITH SPECIFIED SCALING
C
C N IS THE NON-ZERO TWO-DIGIT NUMBER OF THE PLOT PAGE
C                               I.E. PAGE 1 IS WRITTEN 01
C
C M IS THE DISTANCE IN CM OF THE Y-AXIS ZERO ABOVE THE FOOT
C                               OF THE PAGE. FOR INSTANCE, IF Y-SCALE IS
C                               0.5 UNIT/CM AND Y-VALUE AT FOOT OF PAGE IS
C                               10.0, THEN M=-20 AND FOR THE THIRD PAGE PLOT
C                               ARGUMENT C WOULD BE -20.03 N.B. M=0 IS OK.
C
C STRIP PLOTS ARE 4 CM HIGH AND ARE PLOTTED 5 TO A PAGE.
C
C PAGE PLOTS ARE 24 CM HIGH AND WILL BE ON SAME PAGE IF THEY
C                               HAVE SAME N-VALUE, SCALING AND ZERO.
C
C THE FOURTH ARGUMENT D IS THE NUMBER OF UNITS OF THE X-VARIABLE PER CM
C THE FIFTH ARGUMENT E IS THE NUMBER OF UNITS OF THE Y-VARIABLE PER CM
C
C E MUST BE BLANK OR 0.0 WITH AUTOMATIC SCALING.
C
C THE SIXTH ARGUMENT F IS THE CASE IDENTIFICATION NUMBER.
C
C THE X-AXIS ZERO IS ALWAYS ON THE Y-AXIS.
C ONLY POSITIVE X-VALUES WILL BE PLOTTED.
C
C UP TO 21 VARIABLES CAN BE PLOTTED - MAX 20 CURVES.
C
C UP TO 2121 DATA POINTS CAN BE STORED, MAX NUMBER OF POINTS PER
C                               VARIABLE BEING 2121/NUMBER OF VARIABLES.
C
C MAX LENGTH OF CURVE IN X-DIRECTION IS 50 CM.
C
C THE MIMIC PROGRAM MUST INCLUDE FOR EACH CURVE A CARD OF TYPE
C PLO(A,B,C,D,E,F), WHERE THE ARGUMENTS ARE AS ABOVE. IN ADDITION
C THE NAME CASE MUST BE WRITTEN IN PLACE OF ARGUMENT F AND MUST APPEAR
C ON A PAR CARD, WITH THE CORRESPONDING VALUE ON A DATA CARD, OTHERWISE
C NO CASE IDENTIFICATION NUMBER WILL APPEAR ON THE PLOT.
C
C NOTE THAT MAX SIZE OF C,D OR E ON PLO CARD IS 6 CHARACTERS.
C E.G. -200.02 IS NOT ALLOWED. WHERE MORE DIGITS ARE NEEDED, THE
C ARGUMENT MUST BE GIVEN A NAME AND THE NUMERICAL VALUE FED IN VIA
C A CON OR PAR CARD, JUST AS FOR ARGUMENT F, CASE.
C
C AN EXAMPLE OF A PLO CARD MIGHT BE AS FOLLOWS
C PLOT(T,ALPHA,0.02,0.5, ,CASE)
C THIS WOULD PLOT ALPHA AS A FUNCTION OF TIME ON PAGE GRAPH 2 WITH
C AUTOMATIC SCALING. TIME SCALE 0.5 SEC/CM.
```